(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 761 572**

(51) Int. Cl.:

| | |
|---|---|
| ***C07D 417/12*** | (2006.01) |
| ***C07D 473/18*** | (2006.01) |
| ***C07D 487/04*** | (2006.01) |
| ***C07D 519/00*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/506*** | (2006.01) |
| ***A61P 35/00*** | (2006.01) |
| ***C07D 239/553*** | (2006.01) |
| ***C07D 239/545*** | (2006.01) |
| ***C07D 403/12*** | (2006.01) |

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014** **PCT/US2014/046442**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015** **WO15006754**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014** **E 14748351 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019** **EP 3019496**

(54) Título: **Derivados de pirimidina como inhibidores de quinasa**

(30) Prioridad:

**11.07.2013 US 201361845342 P**
**02.01.2014 US 201461923179 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**20.05.2020**

(73) Titular/es:

**ACEA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**
**4224 Campus Point Ct. Ste. 210**
**San Diego, CA 92121, US**

(72) Inventor/es:

**XU, XIAO;**
**WANG, XIAOBO;**
**MAO, LONG;**
**ZHAO, LI y**
**XI, BIAO**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 761 572 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina como inhibidores de quinasa

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/845 342, presentada el 11 de julio, 2013, titulada "Compuestos heterocíclicos y sus usos", y la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/923 179, presentada el 2 de enero, 2014, titulada "Compuestos heterocíclicos y sus usos", el contenido de ambas se incorpora por referencia en su totalidad. Esta solicitud, en ciertos aspectos, se refiere también a la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/586 718, presentada el 13 de enero, 2012, titulada "Compuestos heterocíclicos y sus usos como agentes antineoplásicos", solicitud de patente de EE.UU. Nº 13/740 182, presentada el 12 de enero, 2013, titulada "Compuestos heterocíclicos y sus usos como agentes antineoplásicos", solicitud provisional de EE.UU. Nº 61/680 231, presentada el 6 de agosto, 2012, titulada "Nuevos moduladores de EGFR y sus usos", solicitud provisional de EE.UU. Nº 61/814 147, presentada el 19 de abril, 2013, titulada "Nuevos compuestos de pirrolopirimidina como inhibidores de proteína quinasas", solicitud de patente de EE.UU. Nº 13/843 554, presentada el 15 de marzo, 2013, titulada "Nuevos moduladores de EGFR y sus usos", y solicitud de patente de EE.UU. Nº 13/917 514, presentada el 13 de junio, 2013, titulada " Nuevos moduladores de EGFR y sus usos".

### Campo de la invención

El campo de esta invención son compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos, en especial en cuanto que están relacionados con composiciones y métodos para el tratamiento de un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada.

### Antecedentes de la invención

Las proteína quinasas son un grupo de enzimas que regulan procesos biológicos importantes, diversos, que incluyen el crecimiento, proliferación, supervivencia, invasión y diferenciación celular, formación de órganos, reparación y regeneración de tejidos, etc. Las proteína quinasas ejercen sus funciones fisiológicas catalizando la fosforilación de proteínas y modulando así las actividades celulares. Debido a que las proteína quinasas tienen efectos profundos en las células, sus actividades están muy reguladas. Las quinasas se activan o desactivan por fosforilación (a veces por autofosforilación), por unión de proteínas activadoras o proteínas inhibidoras, o moléculas pequeñas, o controlando su localización en la célula con respecto a sus sustratos. Las disfunciones en las actividades de quinasas que surgen de las anomalías genéticas o factores ambientales, se sabe que están asociadas con muchas enfermedades. Varios estados patológicos graves, que incluyen cáncer e inflamación crónica, están asociados con la estimulación de la señalización intracelular, y puesto que las quinasas transmiten de forma positiva sucesos de señalización, su inhibición ofrece una forma potente de inhibir o controlar las cascadas de transducción de señales.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; ErbB-1; HER1 en seres humanos) es un miembro de la familia de receptores ErbB, una subfamilia de cuatro receptores tirosina quinasas estrechamente relacionados: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). El EGFR es el receptor de superficie celular para miembros de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (familia EGF) de ligandos de proteínas extracelulares. Las mutaciones que afectan a la expresión o actividad del EGFR podrían dar como resultado cáncer. Se ha descrito el EGFR desregulado en la mayoría de los tipos de tumores sólidos, es decir, cáncer de pulmón, cáncer de mama y tumor cerebral. Se calcula que están implicadas mutaciones, amplificaciones o regulaciones erróneas del EGFR o miembros de la familia en aproximadamente 30% de todos los cánceres epiteliales. Se han desarrollado procedimientos terapéuticos basados en la inhibición del EGFR por fármaco anticuerpo o fármaco inhibidor molécula pequeña, tal como gefitinib y erlotinib. En el caso del cáncer de pulmón no microcítico, gefitinib y erlotinib han mostrado beneficio para 10-40% de los pacientes. Sin embargo, la resistencia adquirida al gefitinib o erlotinib después de un periodo de tratamiento, se convierte en un problema clínico importante. La investigación ha confirmado que una razón principal de la resistencia desarrollada se debe a la presencia de la nueva mutación T790M, que es el controlador del EGFR. Posteriormente, se han desarrollado inhibidores que pueden superar esta T790M y eran beneficiosos en el ensayo clínico, tal como BIBW2992. Sin embargo, este inhibidor de EGFR dirigido a T790M todavía tiene actividad inhibidora relativa frente al EGFR de tipo natural lo que limita su aplicación clínica. Es necesario un mayor desarrollo de un tipo de inhibidor de EGFR eficaz que se dirija solo a la mutación pero no a la proteína de tipo natural.

Otras proteína quinasas que son objetivos útiles para productos farmacéuticos moléculas pequeñas incluyen tirosina quinasa linfoide B (BLK), quinasa de médula ósea en el cromosoma X (BMX/ETK), tirosina quinasa de Bruton (BTK), quinasa janus 1 (JAK1), quinasa janus 2 (JAK2), quinasa janus 3 (JAK3), tirosina quinasa expresada en el carcinoma hepatocelular (TEC), quinasa de linfocitos en reposo (TXK, también conocida como RLK), tirosina quinasa 3 similar (FLT3), y FLT3 (D835Y).

Antecedentes relevantes

WO-A1-2012 061303

WO-A1-2012 064706

US-A1-2012 094999

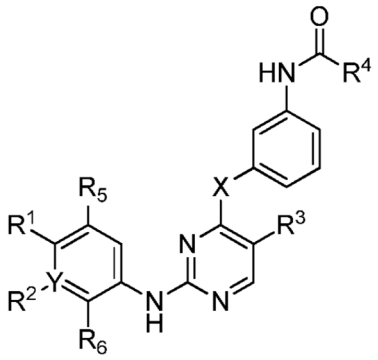
*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 21, p. 638-43 (2010)

*Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 56, p. 4738-48 (2013)

*Nature*, Vol. 462, p. 1070-4 (2009)

**Descripción de la solicitud**

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto heterocíclico que tiene una estructura según la fórmula I:



(I)

en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^C$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$ en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno;

$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y

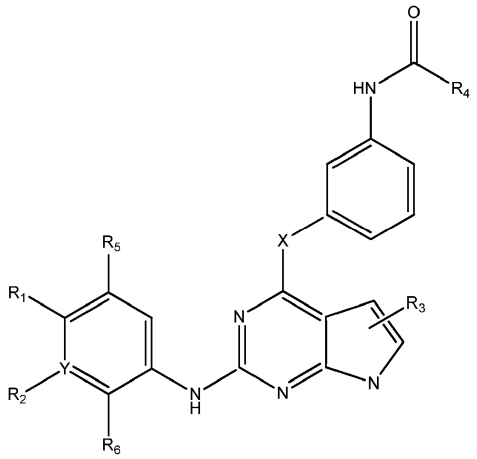
X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

en donde al menos uno de $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ no es H;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto heterocíclico que tiene una estructura según la fórmula II:



(II)

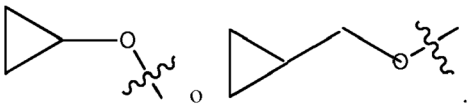
en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^c$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$NR^eR^f$ en donde $R^e$ es alquilo $C_{1-4}$, y $R^f$ es anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno; o

$OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo Cl-4; o

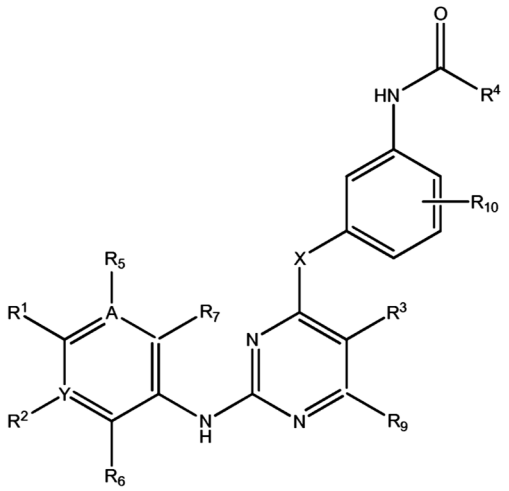
$R^4$ es alquenilo $C^2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y

X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno,

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según la invención se proporciona un compuesto heterocíclico que tiene una estructura según la fórmula Ia:



(Ia)

en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde

$R^c$ es un anillo cíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N, el H unido al átomo de N está sustituido por $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$;

$R^2$ está ausente, es H, halógeno alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^3$ es hidroxilo, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^5$ está ausente, es H, halógeno alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$; o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^7$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^9$ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^{10}$ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$ o estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$,

en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$, o estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, dicho alquilo $C_{1-4}$ además opcionalmente sustituido con halógeno u OZ en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, o uno o más miembros de dicho anillo cíclico de 3-7 miembros es opcionalmente parte de un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$ en donde Z, $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^4$ es alquenilo $C^2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$;

X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente

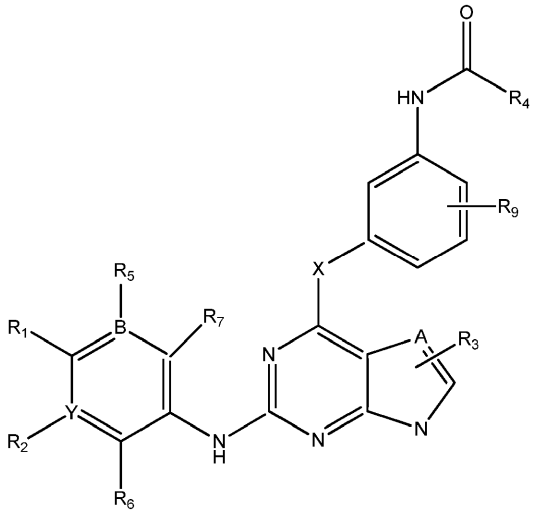
sustituido con halógeno;

Y es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N; y

A es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto heterocíclico que tiene una estructura según la fórmula IIa:



(IIa)

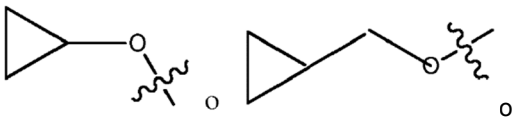
en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^c$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$, o estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$, o estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son H o alquilo $C_{1-4}$; o

$NR^eR^f$ en donde $R^e$ es alquilo $C_{1-4}$, y $R^f$ es anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno; o

$OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$ en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_{1-4}$ o $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4, o estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$;

$R^2$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^3$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^5$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^7$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o

alquilo $C_{1-4}$;

$R^9$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$; o $R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $R_{10}$ y $R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente son H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $R_{10}$ y $R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno;

Y es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N;

A es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N; y

B es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto descrito antes se puede usar para cualquier propósito adecuado. En algunas realizaciones, el compuesto descrito antes se puede usar en terapia.

Según la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) descrito antes mezclado con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según la invención, se proporciona el compuesto de fórmula (Ia) para la fabricación de un medicamento para usar para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona una combinación para el tratamiento y/o prevención de un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus, en un sujeto, cuya combinación comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito antes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cantidad eficaz de un segundo agente profiláctico o terapéutico para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus en un sujeto.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus en un sujeto, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la combinación descrita antes.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para inhibir una actividad de una tirosina quinasa de Bruton (Btk o BTK) o una quinasa Janus (JAK), EGFR (que incluye HER), Alk, PDGFR, BLK, BMX/ETK, FLT3(D835Y), ITK, TEC, TXK, y las respectivas rutas, en una célula o sujeto, cuyo método comprende administrar a una célula o sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito antes, o una composición farmacéutica descrita antes o una combinación descrita antes.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 muestra la reducción de la fosforilación de Tyr223 de Btk en células Ramos por compuestos de ejemplo. La figura 1A muestra la reducción de la fosorilación de Tyr223 de Btk en células Ramos por PCI-32765 (Ibrutinib). La figura 1B muestra la reducción de la fosforilación de Tyr223 de Btk en células Ramos por el compuesto nº I-1. La figura 1C muestra la reducción de la fosforilación de Tyr223 de Btk en células Ramos por el compuesto nº I-2.

La figura 2 muestra que los compuestos I-1 y I-2 inhiben de forma irreversible la fosforilación de BTK en células Ramos.

La figura 3 muestra la inhibición dependiente de la dosis de la fosforilación de BTK en células Ramos por el compuesto I-1.

La figura 4A-4N muestra imágenes de transferencia western de ejemplo, curvas de $IC_{50}$ de varios compuestos, mientras PCI-32765 sirve como inhibidor de Btk positivo.

La figura 5A y 5B muestra que los compuestos I-1 y I-2 inhibían la fosforilación de Btk en células Ramos 8 horas después de la eliminación.

La figura 6A-6L muestra resultados del ensayo de ELISA de ocupación del sitio objetivo de Btk de ejemplo de varios compuestos.

Descripción de realizaciones seleccionadas

Definiciones generales:

Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Si una definición expuesta en esta sección es contraria o de otra forma discordante con la definición expuesta en una patente, solicitud u otra publicación, la definición expuesta en esta sección prevalece frente a la definición incorporada en la presente memoria por referencia.

Como se usa en la presente memoria, "un" o "una" significa "al menos uno" o "uno o más".

El término "alquilo" como se usa en la presente memoria se refiere a grupos hidrocarbonados saturados en una configuración lineal, ramificada o cíclica o cualquier combinación de las mismas, y en particular los grupos alquilo contemplados incluyen los que tienen diez o menos átomos de carbono, en especial 1-6 átomos de carbono y

grupos alquilo inferior que tienen 1-4 átomos de carbono. Los grupos alquilo de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, ciclopropilmetilo, etc.

Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos, o pueden estar sustituidos en la medida en que dicha sustitución tenga sentido químicamente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a halógeno =O, =N-CN, =N-$OR^a$, =$NR^a$, -$OR^a$, -$NR^a_2$, -$SR^a$, -$SO_2R^a$, -$SO_2NR^a_2$, -$NR^aSO_2R^a$, -$NR^aCONR^a_2$, -$NR^aCOOR^a$, -$NR^aCOR^a$, -CN, -$COOR^a$, -$CONR^a_2$, -$OOCR^a$, -$COR^a$ y -$NO_2$, en donde cada $R^a$ es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, heterociclilo C3-C8, heterociclilalquilo C4-C10, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alquenilo C2-C8, heteroalquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, heteroalquinilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10, y cada $R^a$ está opcionalmente sustituido con halógeno =O, =N-CN, =N-$OR^b$, =$NR^b$, $OR^b$, $NR^b_2$, $SR^b$, $SO_2R^b$, $SO_2NR^b_2$, $NR^bSO_2R^b$, $NR^bCONR^b_2$, $NR^bCOOR^b$, $NR^bCOR^b$, CN, $COOR^b$, $CONR^b_2$, $OOCR^b$, $COR^b$, y $NO_2$, en donde cada $R^b$ es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, heterociclilo C3-C8, heterociclilalquilo C4-C10, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar también sustituidos con acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10, cada uno de los cuales puede estar sustituido con los sustituyentes que son adecuados para el grupo particular. Cuando un grupo sustituyente contiene dos grupos $R^a$ o $R^b$ en el mismo átomo o en átomos adyacentes (p. ej., -$NR^b$2 o -$NR^b$-C(O)$R^b$), los dos grupos $R^a$ o $R^b$ opcionalmente se pueden considerar junto con los átomos en el grupo sustituyente al que están unidos para formar un anillo que tiene 5-8 miembros en el anillo, que puede estar sustituido según esté permitido para el propio $R^a$ o $R^b$, y puede contener un heteroátomo adicional (N, O o S) como un miembro del anillo.

El término "alquenilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un alquilo como se ha definido antes que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Por lo tanto, los grupos alquenilo particularmente contemplados incluyen grupos alquenilo lineales, ramificados o cíclicos que tienen de dos a diez átomos de carbono (p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc.) o 5-10 átomos para grupos alquenilo cíclicos. Los grupos alquenilo están opcionalmente sustituidos con grupos adecuados para grupos alquilo como se expone en la presente memoria.

De forma similar, el término "alquinilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un alquilo o alquenilo como se ha definido antes que tiene al menos dos (preferiblemente tres) átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilos contemplados en especial incluyen grupos alquinos lineales, ramificados o cíclicos que tienen de dos a diez átomos de carbono (p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, ciclopropiletinilo, etc.). Los grupos alquinilo están opcionalmente sustituidos con grupos adecuados para grupos alquilo como se expone en la presente memoria.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un alcano cíclico (es decir, en el que una cadena de átomos de carbono de un hidrocarburo forma un anillo), que incluye preferiblemente de tres a ocho átomos de carbono. Por lo tanto, los cicloalcanos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos también incluyen uno o dos dobles enlaces, que forman los grupos "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con grupos adecuados para los grupos alquilo como se expone en la presente memoria.

El término "arilo" o "resto aromático" como se usa en la presente memoria se refiere a un sistema de anillo aromático, que puede incluir además uno o más átomos que no son carbono. Estos son típicamente anillos aislados de 5-6 miembros, o grupos bicíclicos de 8-10 miembros, y pueden estar sustituidos. Por lo tanto, los grupos arilo contemplados incluyen (p. ej., fenilo, naftilo, etc.) y piridilo. Además, los grupos arilo contemplados pueden estar condensados (es decir, unidos covalentemente con 2 átomos en el primer anillo aromático) con uno o dos grupos arilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros, y por lo tanto se denominan "arilo condensado" o "grupo aromático condensado".

Los grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (típicamente N, O o S) como miembros del anillo se

pueden denominar grupos heteroarilo o heteroaromáticos. Los grupos heteroaromáticos típicos incluyen grupos aromáticos C5-C6 monocíclicos tales como piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, y los restos bicíclicos condensados formados por condensación de uno de estos grupos monocíclicos con un anillo de fenilo o con cualquiera de los grupos monocíclicos heteroaromáticos para formar un grupo bicíclico C8-C10 tal como indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, y similares. Cualquier sistema monocíclico o bicíclico de anillos condensados que tiene las características de aromaticidad en términos de distribución de electrones por todo el sistema de anillos está incluido en esta definición. También incluye grupos bicíclicos donde al menos el anillo que está directamente unido al resto de la molécula tiene las características de aromaticidad. Típicamente, los sistemas de anillos contienen 5-12 átomos miembros del anillo.

También como se usa en la presente memoria, los términos "heterociclo", "cicloheteroalquilo" y "restos heterocíclicos" se usan de forma intercambiable en la presente memoria y se refieren a cualquier compuesto en el que una pluralidad de átomos forma un anillo por una pluralidad de enlaces covalentes, en donde el anillo incluye al menos un átomo distinto de un átomo de carbono como un miembro del anillo. Los anillos heterocíclicos particularmente contemplados incluyen anillos de 5 y 6 miembros con nitrógeno, azufre u oxígeno como el átomo que no es carbono (p. ej., imidazol, pirrol, triazol, dihidropirimidina, indol, piridina, tiazol, tetrazol, etc.). Típicamente, estos anillos contienen 0-1 átomos de oxígeno o azufre, al menos uno y típicamente 2-3 átomos de carbono, y hasta cuatro átomos de nitrógeno como miembros del anillo. Además, los heterociclos contemplados pueden estar condensados (es decir, unidos covalentemente con dos átomos en el primer anillo heterocíclico) con uno o dos anillos carbocíclicos o heterociclos, y se denominan por lo tanto "heterociclo condensado" o "anillo heterocíclico condensado" o "restos heterocíclicos condensados" como se usa en la presente memoria. Cuando el anillo es aromático, estos se pueden denominar en la presente memoria grupos "heteroarilo" o heteroaromáticos.

Los grupos heterocíclicos que no son aromáticos pueden estar sustituidos con grupos adecuados para sustituyentes de grupos alquilo, como se ha expuesto antes.

Los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos cuanto esté permitido. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a halógeno, $-OR^a$, $-NR^a{}_2$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^a{}_2$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aCONR^a{}_2$, $-NR^aCOOR^a$, $-NR^aCOR^a$, -CN, $-COOR^a$, $-CONR^a{}_2$, $-OOCR^a$, $-COR^a$, y $-NO_2$, en donde cada $R^a$ es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, heterociclilo C3-C8, heterociclilalquilo C4-C10, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alquenilo C2-C8, heteroalquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, heteroalquinilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10, y cada $R^a$ está opcionalmente sustituido con halógeno =O, =N-CN, $=N-OR^b$, $=NR^b$, $OR^b$, $NR^b{}_2$, $SR^b$, $SO_2R^b$, $SO_2NR^b{}_2$, $NR^bSO_2R^b$, $NR^bCONR^b{}_2$, $NR^bCOOR^b$, $NR^bCOR^b$, CN, $COOR^b$, $CONR^b{}_2$, $OOCR^b$, $COR^b$ y $NO_2$, en donde cada $R^b$ es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, heterociclilo C3-C8, heterociclilalquilo C4-C10, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo también pueden estar sustituidos con acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10, cada uno de los cuales puede estar sustituido con los sustituyentes que son adecuados para el grupo particular. Cuando un grupo sustituyente contiene dos grupos $R^a$ o $R^b$ en el mismo átomo o en átomos adyacentes (p. ej., $-NR^b2$ o $-NR^b-C(O)R^b$), los dos grupos $R^a$ o $R^b$ opcionalmente se pueden considerar junto con los átomos en el grupo sustituyente a los que están unidos para formar un anillo que tiene 5-8 miembros en el anillo, que puede estar sustituido según esté permitido para el propio $R^a$ o $R^b$, y puede contener un heteroátomo adicional (N, O o S) como un miembro del anillo.

Como se usa también en la presente memoria, los términos "imidazopiridina" o "imidazopirimidina" o "tiazopiridina" o "tiazopirimidina" se refieren en la presente memoria a cualquier compuesto en el que los dos anillos heterocíclicos designados están condensados por dos átomos adyacentes cualesquiera en los dos anillos heterocíclicos.

El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarbonado conectado por un átomo de oxígeno, p. ej., -O-Hc, en donde la parte hidrocarbonada Hc puede tener cualquier número de átomos de carbono, típicamente 1-10 átomos de carbono, puede incluir además un doble o triple enlace y puede incluir uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en las cadenas de alquilo, y puede estar sustituido con grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y/o heterociclilo. Por ejemplo, los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, isopropoxi, metoxietoxi, benciloxi, aliloxi, y similares. De forma similar, el término "alquiltio" se refiere a alquilsulfuros de fórmula general -S-Hc, en donde la parte hidrocarbonada Hc es como se ha descrito para grupos alcoxi. Por ejemplo, los grupos alquiltio contemplados incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio, metoxietiltio, benciltio, aliltio, y similares.

El término "amino" como se usa en la presente memoria se refiere al grupo $-NH_2$. El término "alquilamino" se refiere a grupos amino donde uno o ambos átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo hidrocarbonado Hc como se ha descrito antes, en donde el nitrógeno del amino "N" puede estar sustituido con uno o dos grupos Hc como se expone para grupos alcoxi descritos antes. Los grupos alquilamino de ejemplo incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etc. Además, la expresión "amino sustituido" se refiere a grupos amino donde uno o ambos átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo hidrocarbonado Hc como se ha descrito antes, en donde el nitrógeno del amino "N" puede estar sustituido con uno o dos grupos Hc como se expone para grupos alcoxi descritos antes.

El término "acilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)-D, donde D representa un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo como se ha descrito antes. Los ejemplos típicos son grupos en donde D es un alquilo C1-C10, alquenilo o alquinilo C2-C10 o fenilo, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, D puede ser H, Me, Et, isopropilo, propilo, butilo, alquilo C1-C4 sustituido con -OH, -OMe o $NH_2$, fenilo, halogenofenilo, alquilfenilo, y similares.

El término "ariloxi" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo arilo que se conecta a un átomo de oxígeno, en donde el grupo arilo puede estar además sustituido. Por ejemplo, los grupos ariloxi adecuados incluyen feniloxi, etc. De forma similar, el término "ariltio" se usa en la presente memoria para referirse a un grupo arilo que se conecta a un átomo de azufre, en donde el grupo arilo puede estar además sustituido. Por ejemplo, los grupos ariltio adecuados incluyen feniltio, etc.

La parte hidrocarbonada de cada alcoxi, alquiltio, alquilamino y ariloxi, etc. puede estar sustituida según sea adecuado con el resto hidrocarbonado relevante.

El término "halógeno" como se usa en la presente memoria se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Cuando está presente como un grupo sustituyente, el halógeno o halogeno- se refiere típicamente a F o Cl o Br, más típicamente F o Cl.

El término "halogenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido por un grupo halógeno. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, sin limitación, grupos fluoroalquilo, tales como fluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo y similares.

El término "halogenoalcoxi" se refiere al grupo alquil-O- en donde uno o más átomos de hidrogeno en el grupo alquilo se han sustituido por un grupo halógeno, e incluyen, a modo de ejemplos, grupos tales como trifluorometoxi, y similares.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo $SO_2$-alquilo, $SO_2$-alquilo sustituido, $SO_2$-alquenilo, $SO_2$-alquenilo sustituido, $SO_2$-cicloalquilo, $SO_2$-cicloalquilo sustituido, $SO_2$-cicloalquenilo, $SO_2$-cicloalquenilo sustituido, $SO_2$-arilo, $SO_2$-arilo sustituido, $SO_2$-heteroarilo, $SO_2$-heteroarilo sustituido, $SO_2$-heterociclo y $SO_2$-heterociclo sustituido, en donde cada alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, y heterociclo sustituido son como se han definido en la presente memoria. Sulfonilo incluye, a modo de ejemplo, metil-$SO_2$-, fenil-$SO_2$-, y 4-metilfenil-$SO_2$-.

El término "sulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{21}SO_2R^{22}$, en donde $R^{21}$ y $R^{22}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde $R^{21}$ y $R^{22}$ están opcionalmente unidos entre sí con los átomos unidos a los mismos para formar un grupo heterociclo o heterociclo sustituido, y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en la presente memoria

El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2NR^{21}R^{22}$, en donde $R^{21}$ y $R^{22}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido y donde $R^{21}$ y $R^{22}$ están opcionalmente unidos entre sí con el átomo de nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterociclo o heterociclo sustituido y el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en la presente memoria.

El término "acilamino" se refiere a los grupos $-NR^{20}C(O)$alquilo, $-NR^{20}C(O)$alquilo sustituido, $-NR^{20}C(O)$cicloalquilo, $-NR^{20}C(O)$cicloalquilo sustituido, $-NR^{20}C(O)$cicloalquenilo, $-NR^{20}C(O)$cicloalquenilo sustituido, $-NR^{20}C(O)$alquenilo, $-NR^{20}C(O)$alquenilo sustituido, $-NR^{20}C(O)$alquinilo, $-NR^{20}C(O)$alquinilo sustituido, $-NR^{20}C(O)$arilo, $-NR^{20}C(O)$arilo sustituido, $-NR^{20}C(O)$heteroarilo, $-NR^{20}C(O)$heteroarilo sustituido, $-NR^{20}C(O)$heterociclo y $-NR^{20}C(O)$heterociclo sustituido, en donde $R^{20}$ es hidrógeno o alquilo y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en la presente memoria.

El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo -NRC(O)OR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde el alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se definen en la presente memoria.

El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$, en donde $R^{20}$ es hidrógeno o alquilo y $R^{21}$ y $R^{22}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde $R^{21}$ y $R^{22}$ están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterociclo o

heterociclo sustituido, y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en la presente memoria.

Se debe reconocer además que todos los grupos definidos antes pueden estar sustituidos además con uno o más sustituyentes, que a su vez pueden estar sustituidos con hidroxi, amino, ciano, alquilo C1-C4, halógeno o halogenoalquilo C1-C4. Por ejemplo, un átomo de hidrógeno en un alquilo o arilo se puede sustituir por halógeno o grupo halogenoalquilo C1-4 o alquilo.

El término "sustituido" como se usa en la presente memoria se refiere a un reemplazo de un átomo de hidrógeno del grupo no sustituido por un grupo funcional, y los grupos funcionales particularmente contemplados incluyen grupos nucleófilos (p. ej., $-NH_2$, -OH, -SH, -CN, etc.), grupos electrófilos (p. ej., C(O)OR, C(X)OH, etc.), grupos polares (p. ej., -OH), grupos no polares (p. ej., heterociclo, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, etc.), grupos iónicos (p. ej., $-NH_3^+$), y halógenos (p. ej., -F, -Cl), NHCOR, $NHCONH_2$, $OCH_2COOH$, $OCH_2CONH_2$, $OCH_2CONHR$, $NHCH_2COOH$, $NHCH_2CONH_2$, $NHSO_2R$, $OCH_2$-heterociclos, $PO_3H$, $SO_3H$, aminoácidos y todas las combinaciones de los mismos químicamente razonables. Además, el término "sustituido" también incluye grados múltiples de sustitución, y donde se describen o reivindican múltiples sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más de los restos sustituyentes descritos o reivindicados.

Además de la descripción de la presente memoria, en una cierta realización, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes o 1 sustituyente.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos antes, los compuestos a los que se ha llegado definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a los mismos (p. ej., arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que está él mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión en la presente memoria. En dichos casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos contempladas específicamente en la presente memoria se limitan a aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

Salvo que se indique de otra forma, la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente memoria se obtiene nombrando la parte terminal del grupo funcional seguido del grupo funcional adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Para cualquiera de los grupos descritos en la presente memoria que contiene uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables y/o sintéticamente no factibles. Además, los compuestos presentes incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de esos compuestos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para administrar a un paciente, tal como un mamífero, tal como ser humano (sales con contraiones que tienen seguridad aceptable para mamíferos para una pauta posológica dada). Dichas sales se pueden obtener a partir de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. La "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, cuyas sales se obtienen de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo solo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares.

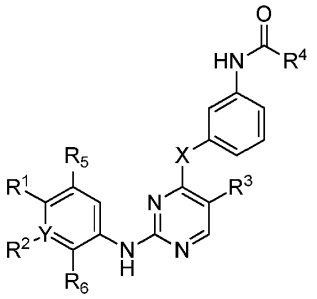
La expresión "sus sales" significa un compuesto formado cuando un protón de un ácido se sustituye por un catión, tal como un catión de metal o un catión orgánico y similares. Cuando sea aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para sales de compuestos intermedios que no están dirigidos a la administración a un paciente. A modo de ejemplo, las sales de los presentes compuestos incluyen aquellas en donde el compuesto es protonado por un ácido inorgánico u orgánico para formar un catión, con la base conjugada del ácido inorgánico u orgánico como el componente aniónico de la sal.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria se pueden administrar a un sujeto que necesite tratamiento para un trastorno de proliferación celular tal como cáncer, en particular cánceres seleccionados de leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cánceres de cabeza y cuello y cáncer pancreático. El sujeto es típicamente un mamífero al que se le ha diagnosticado que necesita tratamiento para uno o más de dichos trastornos proliferativos, y con frecuencia el sujeto es un ser humano. El método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención; opcionalmente el compuesto se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular agentes terapéuticos que se sabe que son útiles para el tratamiento del cáncer o trastorno proliferativo que sufre el sujeto particular.

Compuestos de ejemplo

Fórmula I

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^c$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$ en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno;

$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y

X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

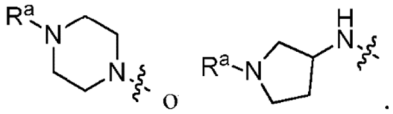
en donde al menos uno de $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ no es H;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

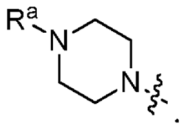
En algunas variantes, $R^1$ es H, y $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico.

En algunas variantes, $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es metilo. En otras variantes, $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^C$ es anillo cíclico de 3-7 miembros. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico $C_3$. $R^d$ puede ser alquilo $C_2$ sustituido con OZ, y Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo.

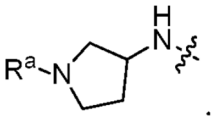
En algunas variantes, $R^1$ es anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico. Por ejemplo, $R^1$ puede ser



En algunas variantes, $R^1$ es



$R^a$ puede ser alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi $C_{1-4}$. Por ejemplo, $R_a$ puede ser alquilo $C_{1-4}$ sustituido con fluoro o alquilo $C_{1-8}$ sustituido con fluoro. En otras variantes, $R^1$ es



Ra puede ser alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi $C_{1-4}$. Por ejemplo, Ra puede ser alquilo $C_{1-4}$ sustituido con fluoro o alquilo $C_{1-8}$ sustituido con fluoro.

En algunas variantes, $R^2$ puede ser H. En otras variantes, $R^2$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^2$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^5$ puede ser H. En otras variantes, R5 puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^5$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^6$ puede ser H. En otras variantes, $R^6$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^6$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^1$ y $R^5$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. En otras variantes, $R^1$ y $R^2$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. En otras variantes más, $R^2$ y $R^6$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 5 miembros. El anillo cíclico de 5 miembros puede ser anillo heterocíclico, p. ej., un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N. El alquilo $C_{1-4}$ puede ser alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$. Por ejemplo, Z puede ser metilo.

En algunas variantes, $R^3$ puede ser H. En otras variantes, $R^3$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^3$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo, o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

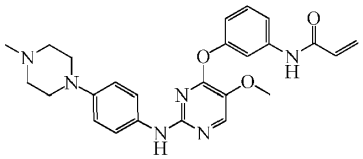
En algunas variantes $R^2$, $R^5$ o $R^6$ es H o halógeno y $R^3$ es halógeno, alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo, o alcoxi $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^4$ puede ser alquenilo $C_2$ no sustituido. En otras variantes, $R^4$ puede ser alquenilo $C_2$ sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$.

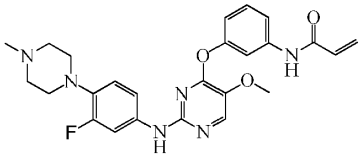
En algunas variantes, X puede ser O. En otras variantes, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno. Por ejemplo, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ no sustituido, p. ej., $CH_2$. En otro ejemplo, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ sustituido con halógeno p. ej., $CF_2$. En otras variantes más, X puede ser $NR^b$, y $R^b$ puede ser H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno. Por ejemplo, $R^b$ puede ser H. En otro ejemplo, $R^b$ puede ser alquilo $C_{1-8}$. En otro ejemplo más, $R^b$ es alquilo $C_{1-4}$, p. ej., alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$. El alquilo $C_{1-4}$ o alquilo $C_{1-8}$ puede estar sustituido con halógeno p. ej., fluoro.

En algunas variantes, Y puede ser CH. En otras variantes, Y puede ser CF o N.

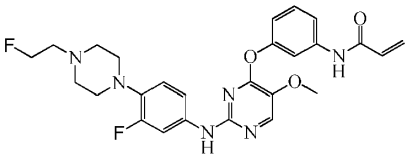
En algunas variantes, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto I-1 , I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25 y I-41 que tienen las siguientes fórmulas.



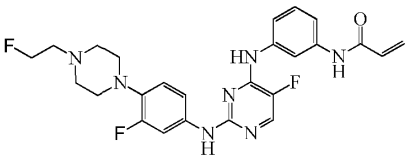
I-1



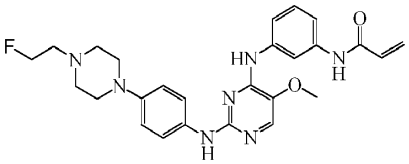
I-2



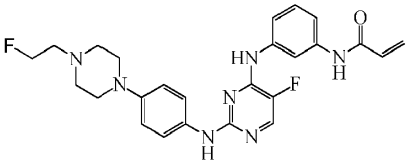
I-3



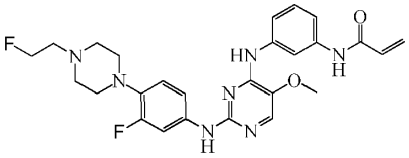
I-4



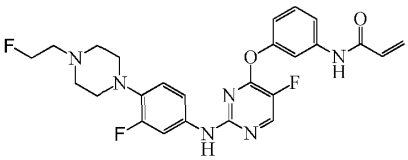
I-5



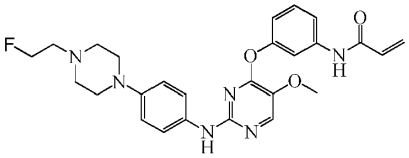
I-6



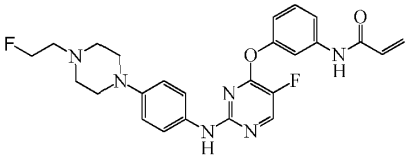
I-7



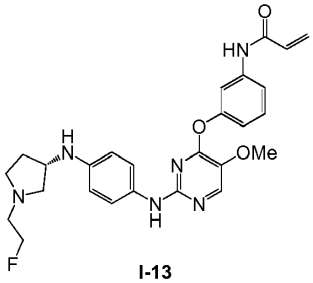
I-8



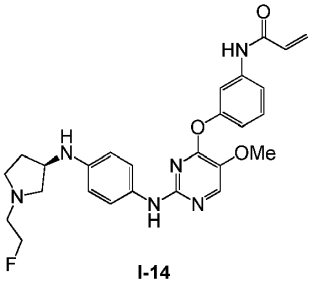
I-9



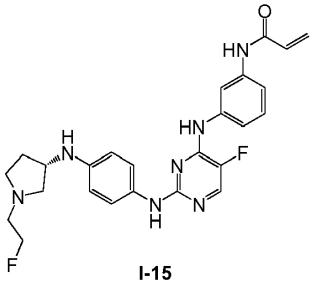
I-12



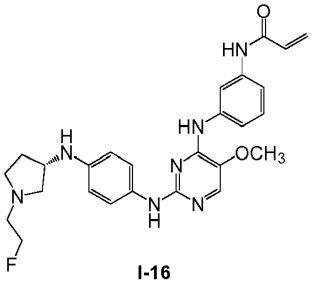
I-13



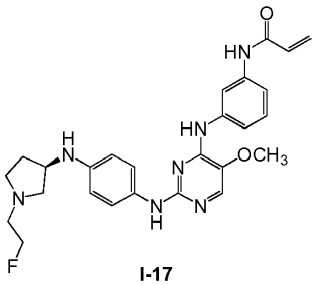
I-14



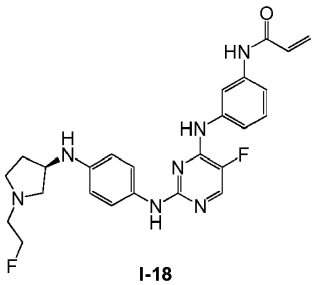
I-15



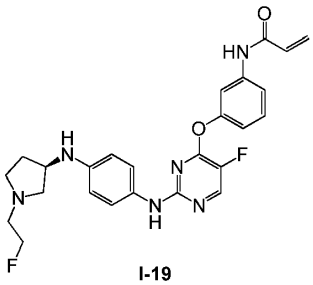
I-16



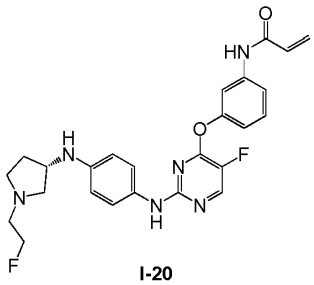
**I-17**



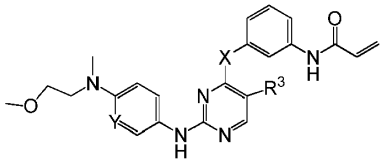
**I-18**



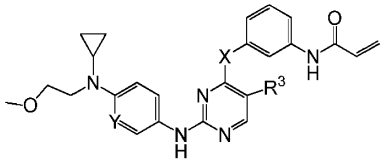
**I-19**



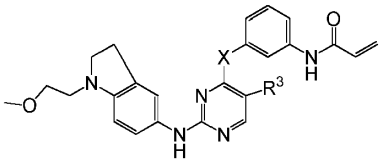
**I-20**



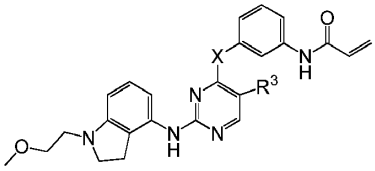
I-21 (X=O, NH, CH2, CF2; Y=CH, CF, N; $R^3$=OCH3, F)



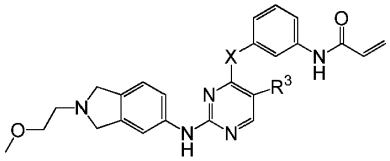
I-22 (X=O, NH, CH2, CF2; Y=CH, CF, N; $R^3$=OCH3, F)



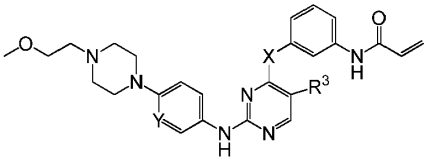
I-23 (X=O, NH, CH2, CF2; $R^3$=OCH3, F)



I-24 (X=O, NH, CH2, CF2; $R^3$=OCH3, F)



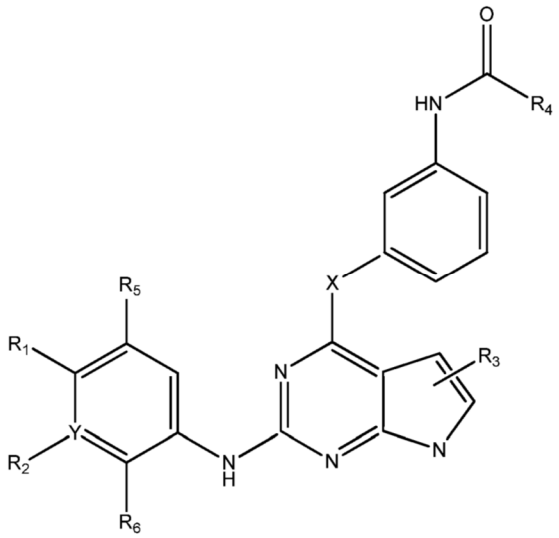
I-25 (X=O, NH, CH2, CF2; $R^3$=OCH3, F)



I-41 (X=O, NH, CH2, CF2; Y=CH, CF, N; $R^3$=OCH3, F)

Fórmula II

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (II):



(II)

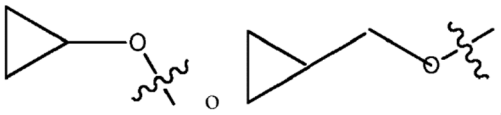
en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^c$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$NR^eR^f$ en donde $R^e$ es alquilo $C_{1-4}$, y $R^f$ es anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno; o

$OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R_4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

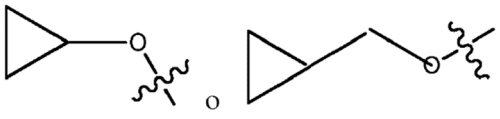
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas variantes, $R^1$ puede ser H, y $R^2$ y $R^6$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico.

En algunas variantes, $R^1$ puede ser $NR^cR^d$ y $R^c$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. En otras variantes, $R^1$ puede ser $NR^cR^d$ y $R^c$ puede ser anillo cíclico de 3-7 miembros. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser anillo cíclico $C_3$. $R^d$ puede ser alquilo $C_2$ sustituido con OZ, y Z puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo.

En algunas variantes, $R^1$ puede ser $NR^eR^f$, $R^e$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, y $R^f$ puede ser anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser anillo cíclico de 5 miembros. En otro ejemplo, el anillo cíclico de 5 miembros puede ser anillo heterocíclico, p. ej., el anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede estar sustituido con $FCH_2CH_2$-. El alquilo $C_{1-4}$ puede ser alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$.

En algunas variantes, $R^1$ es $OR^g$ y $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



El alquilo $C_{1-4}$ puede ser alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$, p. ej., alquilo $C_2$.

En algunas variantes, $R^2$ puede ser H. En otras realizaciones, $R^2$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^2$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^5$ puede ser H. En otras variantes, $R^5$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^5$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^6$ puede ser H. En otras variantes, $R^6$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^6$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^1$ y $R^5$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. En otras variantes, $R^1$ y $R^2$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. En otras variantes más, $R^2$ y $R^6$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 5 miembros. El anillo cíclico de 5 miembros puede ser anillo heterocíclico, p. ej., un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N. El alquilo $C_{1-4}$ puede ser alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$. Por ejemplo, Z puede ser metilo.

En algunas variantes, $R^3$ puede ser H. En otras variantes, $R^3$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^3$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

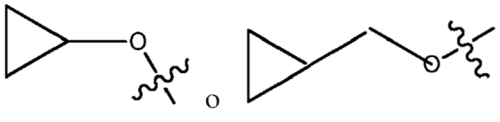
En algunas variantes, $R^2$, $R^5$ o $R^6$ es H o halógeno y $R^3$ es halógeno, alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo o alcoxi $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^4$ puede ser alquenilo $C_2$ no sustituido. En otras variantes, $R^4$ puede ser alquenilo $C_2$ sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas variantes, X puede ser O. En otras variantes, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno. Por ejemplo, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ no sustituido, p. ej., $CH_2$. En otro ejemplo, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ sustituido con halógeno p. ej., $CF_2$. En otras variantes más, X puede ser $NR^b$, y $R^b$ puede ser H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno. Por ejemplo, $R^b$ puede ser H. En otro ejemplo, $R^b$ puede ser alquilo $C_{1-8}$. En otro ejemplo más, $R^b$ es alquilo $C_{1-4}$, p. ej., alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$. El alquilo $C_{1-4}$ o alquilo $C_{1-8}$ puede estar sustituido con halógeno p. ej., fluoro.

En algunas variantes, Y puede ser CH. En otras variantes, Y puede ser CF o N.

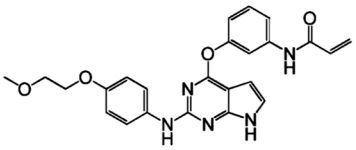
En algunas variantes, $R^1$ es $OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)$, $_2S$-, $CF_3O$-,



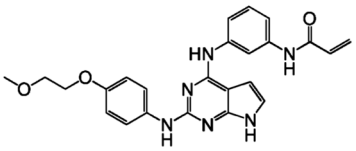
y $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ son H. En un ejemplo, $R^g$ puede ser alquilo $C_2$ sustituido con $CH_3O$-.

En algunas variantes, al menos uno de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ no es H. Por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ no es o no son H.

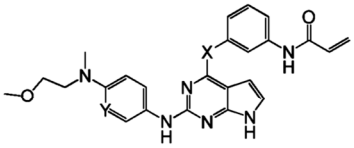
En algunas variantes, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto I-10, I-11, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39 y I-40 que tienen las siguientes fórmulas.



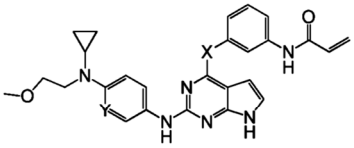
**I-10**



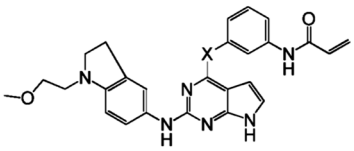
**I-11**



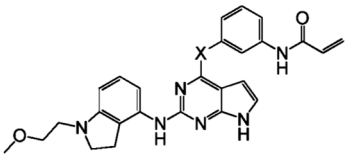
I-26 (X=O, NH, CH2, CF2; Y=CH, CF, N)



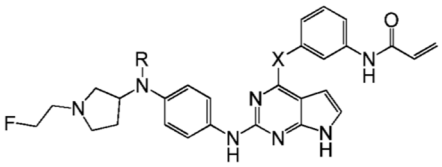
I-27 (X=O, NH, CH2, CF2; Y=CH, CF, N)



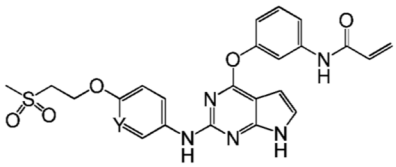
I-28 (X=O, NH, CH2, CF2)



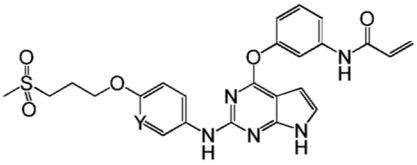
I-29 (X=O, NH, CH2, CF2)



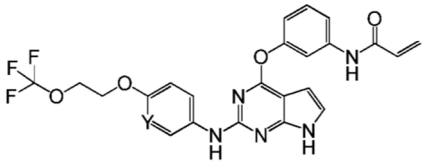
I-30 (X=O, NH, CH2, CF2; R=H, CH3)



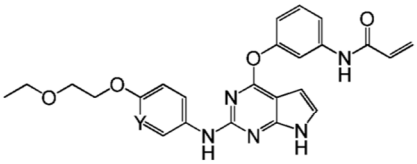
**I-31 (Y = CH, CF, N)**



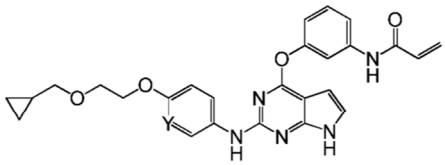
**I-32 (Y = CH, CF, N)**



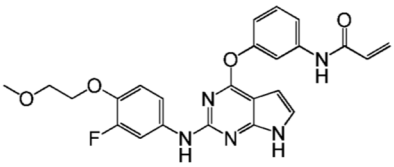
**I-33 (Y = CH, CF, N)**



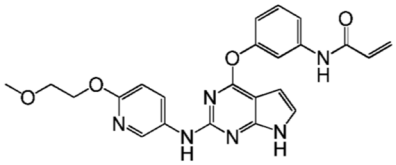
**I-34 (Y = CH, CF, N)**



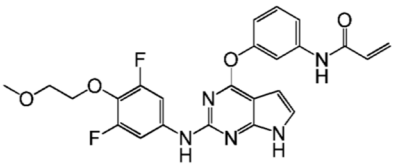
**I-35 (Y = CH, CF, N)**



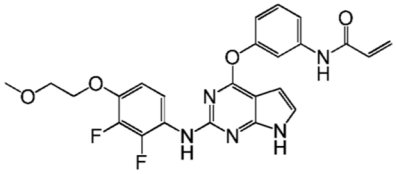
**I-36**



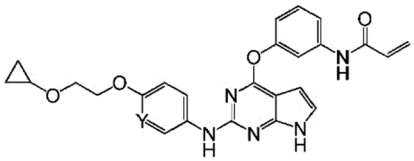
**I-37**



**I-38**



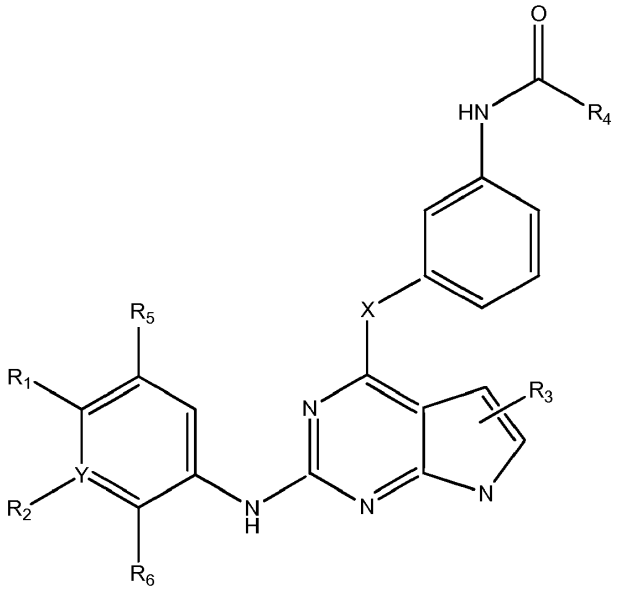
**I-39**



**I-40 (Y = CH, CF, N)**

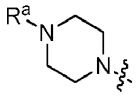
Fórmula III

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (III):



en donde

$R^1$ es



en donde $R^a$ es CO-alquil $C_{1-4}$-CONH-(alquil $C_{1-4}$-O)$_m$-alquil $C_{1-4}$-NH-(marcador detectable), siendo m un número entero 1-4;

$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas variantes, en $R^a$ el alquilo $C_{1-4}$ puede ser alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$.

En algunas variantes, m puede ser 1, 2, 3 o 4.

Se puede usar cualquier marcador detectable. En algunas variantes, el marcador detectable es biotina.

En algunas variantes, $R^2$ puede ser H. En otras realizaciones, $R^2$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^2$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo, o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^5$ puede ser H. En otras variantes, $R^5$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^5$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo, o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^6$ puede ser H. En otras variantes, $R^6$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras variantes más, $R^6$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo, o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

En algunas variantes, $R^1$ y $R^5$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. En otras variantes, $R^1$ y $R^2$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. En otras variantes más, $R^2$ y $R^6$ pueden ser parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Puede ser anillo carbocíclico o anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser un anillo cíclico de 5 miembros. El anillo cíclico de 5 miembros puede ser anillo heterocíclico, p. ej., un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N. El alquilo $C_{1-4}$ puede ser alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$ o $C_4$. Por ejemplo, Z puede ser metilo.

En algunas variantes, $R^3$ puede ser H. En otras realizaciones, $R^3$ puede ser halógeno p. ej., fluoro. En otras realizaciones más, $R^3$ puede ser alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo, o alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi.

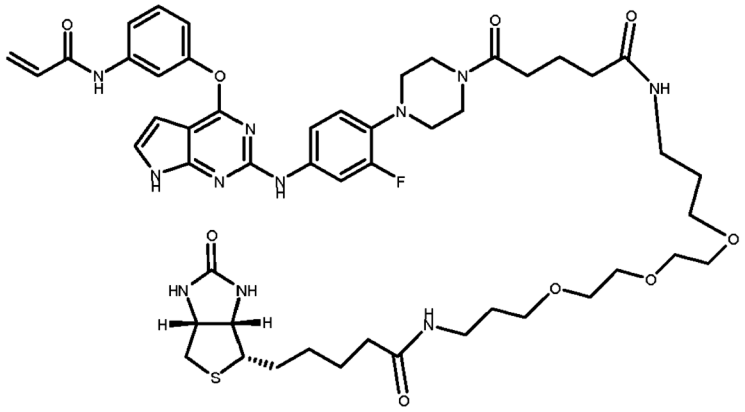
En algunas variantes, $R^2$, $R^5$ o $R^6$ es H o halógeno y $R^3$ es halógeno, alquilo $C_{1-4}$, p. ej., metilo, o alcoxi $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^4$ puede ser alquenilo $C_2$ no sustituido. En otras variantes, $R^4$ puede ser alquenilo $C_2$ sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas variantes, X puede ser O. En otras variantes, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno. Por ejemplo, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ no sustituido, p. ej., $CH_2$. En otro ejemplo, X puede ser alquilo $C_{1-4}$ sustituido con halógeno p. ej., $CF_2$. En otras variantes más, X puede ser $NR^b$, y $R^b$ puede ser H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno. Por ejemplo, $R^b$ puede ser H. En otro ejemplo, $R^b$ puede ser alquilo $C_{1-8}$. En otro ejemplo más, $R^b$ es alquilo $C_{1-4}$, p. ej., alquilo $C^1$, $C^2$, $C^3$ o $C^4$. El alquilo $C_{1-4}$ o alquilo $C_{1-8}$ puede estar sustituido con halógeno p. ej., fluoro.

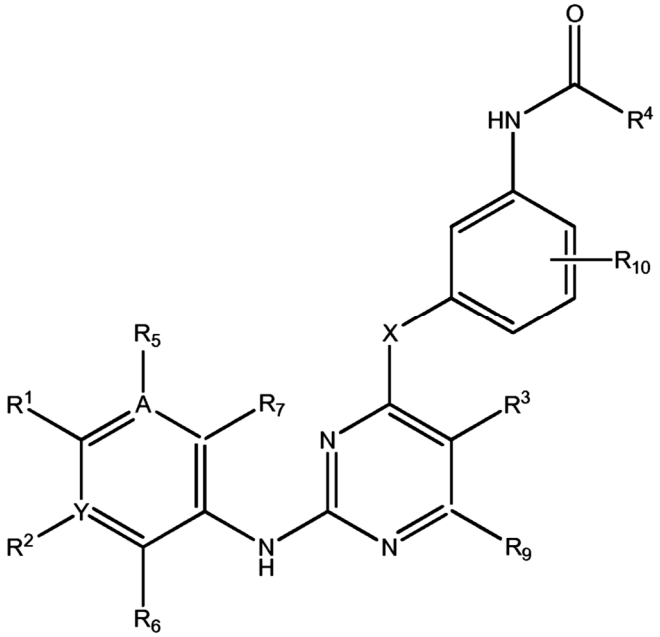
En algunas variantes, Y puede ser CH. En otras variantes, Y puede ser CF o N.

En algunas variantes, la presente descripción proporciona un compuesto I-42 que tiene la siguiente fórmula.



Fórmula Ia

Según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde

$R^c$ es un anillo cíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N, el H unido al átomo de N está sustituido por $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$;

$R^2$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^3$ es hidroxilo, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^5$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$; o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^7$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^9$ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^{10}$ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$ o estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$ o estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, dicho alquilo $C_{1-4}$ además opcionalmente sustituido con halógeno, OZ o $NR_{11}R_{12}$ en donde Z, $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$ o uno o más miembros de dicho anillo cíclico de 3-7 miembros es opcionalmente parte de un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente

sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$ en donde Z, $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno;

Y es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N; y

A es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, $R^2$ es H o halógeno.

En algunas realizaciones, $R^3$ es alquilo $C_{1-4}$

En algunas realizaciones, $R^5$, $R^6$, y $R^7$ son cada uno alquilo.

En algunas realizaciones, $R^9$ y $R^{10}$ son cada uno H.

En algunas realizaciones, $R^4$ es alquenilo $C_2$ no sustituido.

En algunas realizaciones, X es O.

En algunas realizaciones, Y y A son cada uno C.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto I-58a, I-66a y I-72a.

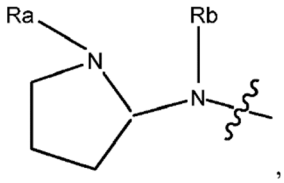
En algunas realizaciones, $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es anillo cíclico de 3-7 miembros que está sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$. $R^1$ puede ser $NR^cR^d$ y $R^c$ es un anillo cíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N, el H unido al átomo de N es sustituido por $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$. El H unido al átomo de N puede ser sustituido por $CH_3CO$.

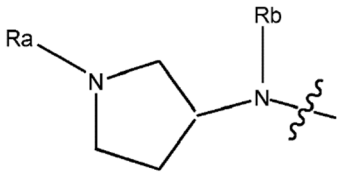
En algunas realizaciones, $R^d$ es H. En otras realizaciones, $R^d$ es alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$, en donde Z, $R_{11}$, $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^d$ es alquenilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$, en donde Z, $R_{11}$, $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^d$ es anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$, en donde Z, $R_{11}$, $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

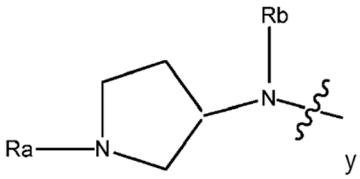
En algunas realizaciones, $R^c$ es un anillo cíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N, el H unido al átomo de N es sustituido por alquilo $C_{1-4}$ que está además sustituido con OZ, en donde Z es independientemente alquilo $C_{1-4}$, y $R^d$ es anillo cíclico de 3-7 miembros, p. ej., anillo cíclico $C_3$.

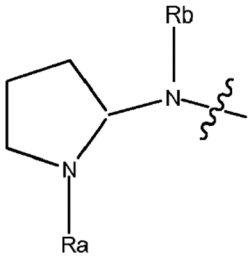
En algunas realizaciones, $R^1$ es anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$ en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_{1-4}$ o $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4. El anillo cíclico de 3-7 miembros puede comprender un átomo de N. El H unido al átomo de N puede ser sustituido por halógeno, alcoxi $C_{1-4}$ o $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona del grupo que consiste en



,


,


y


.

En algunas realizaciones, $R^2$ está ausente, es H o halógeno. En otras realizaciones, $R^2$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

En otras realizaciones más, $R^2$ es alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), y $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^3$ es H. En otras realizaciones, $R^3$ es hidroxilo. En otras realizaciones más, $R^3$ es halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^5$ está ausente o es H. En otras realizaciones, $R^5$ es halógeno. En otras realizaciones más, $R^5$ es alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^5$ es alcoxi $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^5$ es alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^6$ es H. En otras realizaciones, $R^6$ es halógeno. En otras realizaciones más, $R^6$ es alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^6$ es alcoxi $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^6$ es alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^7$ es H. En otras realizaciones, $R^7$ es halógeno. En otras realizaciones más, $R^7$ es alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^7$ es alcoxi $C_{1-4}$, p. ej., metoxi. En otras realizaciones más, $R^7$ es alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^9$ es H. En otras realizaciones, $R^9$ es halógeno. En otras realizaciones más, $R^9$ es alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^9$ es alcoxi $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^9$ es alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^{10}$ es H. En otras realizaciones, $R^{10}$ es halógeno. En otras realizaciones más, $R^{10}$ es alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^{10}$ es alcoxi $C_{1-4}$. En otras realizaciones más, $R^{10}$ es alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$ en donde Z, $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones, $R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$. Por ejemplo, el anillo cíclico de 3-7 miembros está sustituido con $CH_3CO$. En otras realizaciones más, $R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4. Por ejemplo, el ciclo de 3-7 miembros está sustituido con $SO_2CH_3$.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, dicho alquilo $C_{1-4}$ además opcionalmente sustituido con halógeno OZ o $NR_{11}R_{12}$ en donde Z, $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$. En otras realizaciones, $R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, y uno o más miembros de dicho anillo cíclico de 3-7 miembros es opcionalmente parte de un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo. El grupo carbonilo puede ser un grupo amida o un éster.

En algunas realizaciones, $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$ en donde Z, $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas realizaciones, $R^4$ es alquenilo $C_2$ no sustituido. En otras realizaciones, $R^4$ es alquenilo $C_2$ sustituido con alquilo $C_{1-4}$. Por ejemplo, $R^4$ puede ser alquenilo $C_2$ sustituido with-$CH_2OCH_3$ o -$CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas realizaciones, X es O. En otras realizaciones, X es alquilo $C_{1-4}$ no sustituido, p. ej., $CH_2$ o alquilo $C_{1-4}$ sustituido con halógeno p. ej., $CF_2$. En otras realizaciones más, X es $NR^b$, y $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas realizaciones, Y es C. En otras realizaciones, Y es CH o CH sustituido con halógeno p. ej., $CF_2$. En otras realizaciones más, Y es N.

En algunas realizaciones, A es C. En otras realizaciones, A es CH o CH sustituido con halógeno p. ej., $CF_2$. En otras realizaciones más, A es N.

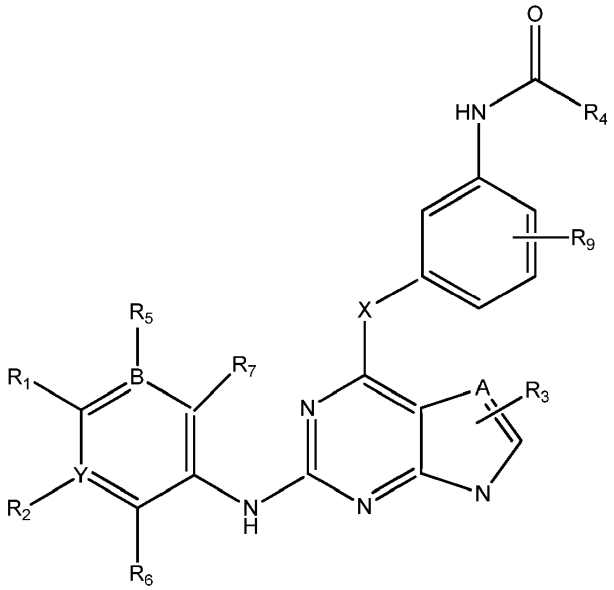
En algunas realizaciones, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 3 miembros. En otras realizaciones, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 4 miembros. En otras realizaciones más, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 5 miembros. En más realizaciones, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 6 miembros. En más realizaciones, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 7 miembros.

En algunas realizaciones, el anillo cíclico de 3-7 miembros es anillo cíclico hidrocarbonado de 3-7 miembros. En otras realizaciones, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo heterocíclico puede comprender uno o más átomos de N.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-41, I-23a, I-25a, I-28a, I-29a, I-30a, I-31a, I-32a, I-33a, I-34a, I-35a, I-38a, I-39a, I-42a, I-43a, I-44a, I-45a, I-50a, I-51a, I-52a, I-53a, I-54a, I-55a, I-56a, I-57a, I-58a, I-59a, I-60a, I-66a, I-70a, y I-72a.

Fórmula IIa

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IIa):



(IIa)

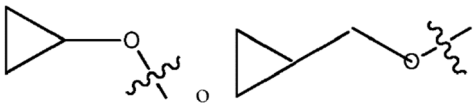
en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^c$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$, o estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$, o estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son H o alquilo $C_{1-4}$; o

$NR^eR^f$ en donde $R^e$ es alquilo $C_{1-4}$, y $R^f$ es anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno; o

$OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



o

anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$ en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_{1-4}$ o $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4 o estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$;

$R^2$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^3$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^5$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^7$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^9$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H

o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$; o $R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $R_{10}$ y $R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente son H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $R_{10}$ y $R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno;

Y es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N;

A es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N; y

B es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas variantes de la fórmula (IIa),, $R^1$ es H, y $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $R_{10}$ y $R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es H. En otras variantes, $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^1$ es NR.$R^d$ y $R^c$ es anillo cíclico de 3-7 miembros, dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$. Dicho anillo cíclico de 3-7 miembros puede ser sustituido con alquilo $C_2$ sustituido con metoxi.

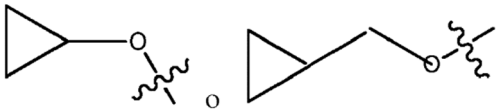
En algunas variantes, $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo CI-4. Dicho anillo cíclico de 3-7 miembros puede estar sustituido con $CH_3CO$.

En algunas variantes, $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4. Por ejemplo, dicho anillo cíclico de 3-7 miembros puede estar sustituido con $CH_3SO_2$.

En algunas variantes, $R^d$ es H. En otras variantes, $R^d$ es alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^1$ es $NR^eR^f$ y $R^e$ es alquilo $C_{1-4}$. En otras variantes, $R^1$ es $NR^eR^f$ y $R^f$ es anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

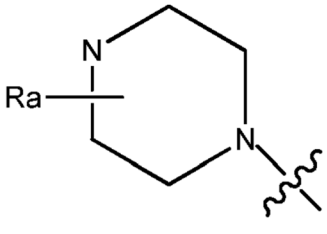
En algunas variantes, $R^1$ es $OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,

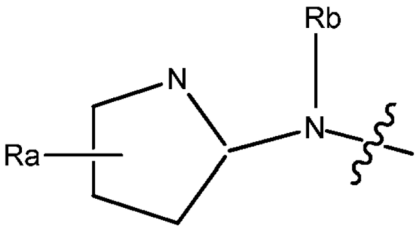


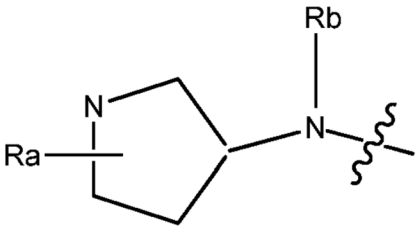
En algunas variantes, $R^1$ es anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$ en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_{1-4}$ o $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4. Por ejemplo, $R^a$ puede ser alquilo $C_2$ sustituido con metoxi. En otro ejemplo, $R^a$ es $CH_3SO_2CH_2CH_2$.

En algunas variantes, $R^1$ es anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$. Por ejemplo, dicho anillo cíclico de 3-7 miembros puede estar sustituido con $CH_3CO$.

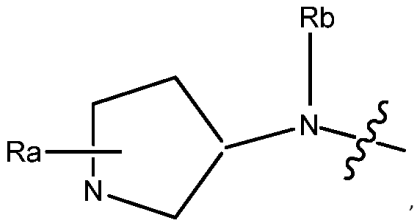
$R^1$ puede ser cualquier anillo cíclico de 3-7 miembros adecuado. En algunas variantes, $R^1$ se selecciona del grupo que consiste en

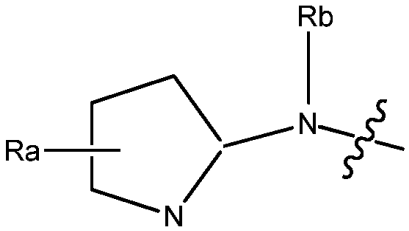


,


,


,

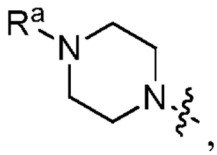


, y


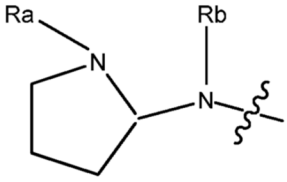
,

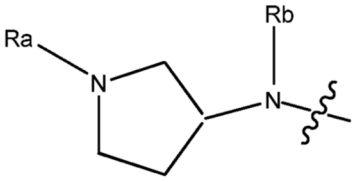
$R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_{1-4}$ o $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4, y $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_{1-4}$ o $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4.

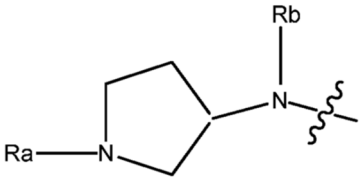
En otras variantes, $R^1$ se selecciona del grupo que consiste en



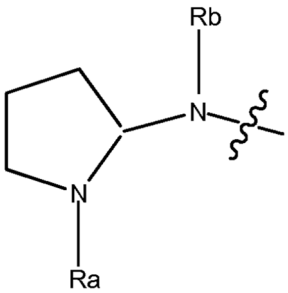
,



,


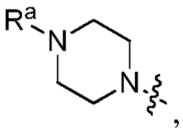
,


y



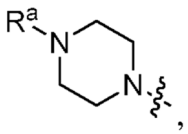
.

En otras variantes más, $R^1$ es



,

y $R^a$ es alquilo $C_2$ además sustituido con metoxi. En otras variantes más, $R^1$ es



y $R^a$ es alquilo $C_2$ además sustituido con $SO_2CH_3$.

En algunas variantes, $R^2$ está ausente o es H. En otras variantes, $R^2$ es halógeno. En otras variantes más, $R^2$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$. En más variantes, $R^2$ es alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde R10 y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^3$ está ausente. En otras variantes, $R^3$ es H. En otras variantes más, $R^3$ es halógeno. En más variantes, $R^3$ es alquilo $C_{1-4}$. En más variantes, $R^3$ es alcoxi $C_{1-4}$. En más variantes, $R^3$ es alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^5$ está ausente. En otras variantes, $R^5$ es H. En otras variantes más, $R^5$ es halógeno. En más variantes, $R^5$ es alquilo $C_{1-4}$. En más variantes, $R^5$ es alcoxi $C_{1-4}$. En más variantes, $R^5$ es alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^6$ es H. En otras variantes, $R^6$ es halógeno. En otras variantes más, $R^6$ es alquilo $C_{1-4}$. En más variantes, $R^6$ es alcoxi $C_{1-4}$. En más variantes, $R^6$ es alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^7$ es H. En otras variantes, $R^7$ es halógeno. En otras variantes más, $R^7$ es alquilo $C_{1-4}$. En más variantes, $R^7$ es alcoxi $C_{1-4}$. En más variantes $R^7$ es alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^9$ es H. En otras variantes, $R^9$ es halógeno. En otras variantes más, $R^9$ es alquilo $C_{1-4}$. En más variantes, $R^9$ es alcoxi $C_{1-4}$. En más variantes, $R^9$ es alquilamina ($NR_{10}R_{11}$), en donde $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{10}R_{11}$ en donde Z, $R^{10}$ y $R^{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $R_{10}$ y $R_{11}$ en donde Z, $R_{10}$ y $R_{11}$ son independientemente son H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $R^{10}$ y $R^{11}$ en donde Z, $R^{10}$ y $R^{11}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$.

En algunas variantes, X es O. En otras variantes, X es alquilo $C_{1-4}$ no sustituido, p. ej., $CH_2$ o alquilo $C_{1-4}$ sustituido con halógeno p. ej., $CF_2$. En otras variantes más, X es $NR^b$, y $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas variantes, Y es C. En otras variantes, Y es CH o CH sustituido con halógeno p. ej., CF. En otras variantes más, Y es N.

En algunas variantes, A es C. En otras variantes, A es CH o CH sustituido con halógeno p. ej., CF. En otras variantes más, A es N.

En algunas variantes, B es C. En otras variantes, B es CH o CH sustituido con halógeno p. ej., CF. En otras variantes más, B es N.

En algunas variantes, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 3 miembros. En otras variantes, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 4 miembros. En otras variantes más, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 5 miembros. En más variantes, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 6 miembros. En más variantes, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 7 miembros.

En algunas variantes, el anillo cíclico de 3-7 miembros es anillo cíclico hidrocarbonado de 3-7 miembros. En otras variantes, el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo heterocíclico. Por ejemplo, el anillo heterocíclico puede comprender uno o más átomos de N

En algunas variantes, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto I-10, I-11, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-24a, I-26a, I-27a, I-36a, I-37a, I-40a, I-41a, I-46a, I-47a, I-48a, I-49a, I-61a, I-62a, I-63a, I-64a, I-65a, I-67a, I-68a, I-69a y I-71a.

Composiciones farmacéuticas, combinaciones y otros usos relacionados

Según la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) como se ha descrito antes mezclado con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos antes se pueden usar para cualquier propósito adecuado. Por ejemplo, los presentes compuestos se pueden usar en terapia y/o ensayos.

Según la invención el compuesto de fórmula (Ia) se proporciona para usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona una combinación para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus en un sujeto, cuya combinación comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito antes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cantidad eficaz de un segundo agente profiláctico o terapéutico para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus en un sujeto.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus en un sujeto, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la combinación descrita antes.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para inhibir una actividad de una tirosina quinasa de Bruton (Btk o BTK) o una quinasa Janus (JAK) EGFR (que incluye HER), Alk, PDGFR, BLK, BMX/ETK, FLT3(D835Y), ITK, TEC, TXK, y las rutas respectivas, en una célula o sujeto, cuyos métodos comprenden administrar a una célula o sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito antes, o una composición farmacéutica descrita antes, o una combinación descrita antes.

Los presentes métodos se pueden usar para inhibir una actividad de cualquier Btk, BTK o JAK adecuada. En algunas realizaciones, los presentes métodos se pueden usar para inhibir una actividad de JAK1, JAK2 o JAK3.

Los presentes métodos se pueden usar para cualquier propósito adecuado. En una realización de la invención, el medicamento se puede usar para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus en el sujeto. Los trastornos proliferativos de ejemplo incluyen sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello y cáncer pancreático.

En algunas variantes, se puede usar cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en el compuesto I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, 1-9, I-12, I-I3, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-41, I-23a, I-25a, I-28a, I-29a, I-30a, I-31a, I-32a, I-33a, I-34a, I-35a, I-38a, I-39a, 1-42a, I-43a, I-44a, I-45a, I-50a, I-51a, I-52a, I-53a, I-54a, I-55a, I-56a, I-57a, I-58a, I-59a, I-60a, I-66a, I-70a, I-72a, I-10, I-11, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-24a, I-26a, I-27a, I-36a, I-37a, I-40a, I-41a, I-46a, I-47a, I-48a, I-49a, I-61a, I-62a, I-63a, I-64a, I-65a, I-67a, I-68a, I-69a y I-71a en las composiciones farmacéuticas anteriores, combinaciones y otros usos o métodos relacionados.

Formulaciones

Se puede preparar cualquier formulación adecuada de los compuestos descritos en la presente memoria. Véase en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, (2000) Hoover, J. E. editor, 20ª edición, Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., páginas 780-857. Una formulación se selecciona para ser adecuada para una ruta de administración adecuada. En casos donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, puede ser adecuada la administración de los compuestos como sales. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, sales de tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetaglutarato, y α-glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales de hidrocloruro, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. Las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado, dando un anión fisiológicamente aceptable. También se hacen sales de metal alcalino (p. ej., sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (p. ej., calcio) de ácidos carboxílicos.

Donde esté contemplado que los compuestos se administran en una composición farmacológica, está contemplado que los compuestos se pueden formular mezclados con un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por

ejemplo, los compuestos contemplados se pueden administrar por vía oral como compuestos neutros o como sales farmacéuticamente aceptable, o por vía intravenosa en una disolución salina fisiológica. Se pueden usar tampones convencionales tales como fosfatos, bicarbonatos o citratos para este propósito. Por supuesto, un experto en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular. En particular, los compuestos contemplados se pueden modificar para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, lo cual por ejemplo, se puede llevar a cabo fácilmente con modificaciones menores (formulación de sal, esterificación, etc.) que están dentro de la experiencia en la técnica. También está dentro de la experiencia en la técnica modificar la vía de administración y la pauta posológica de un compuesto particular con el fin de gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos para el efecto beneficioso máximo en un paciente.

Los compuestos que tienen las fórmulas I-III como se describen en la presente memoria, en general son solubles en disolventes orgánicos tales como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, glicerol, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, etc. En una realización, la presente invención proporciona formulaciones preparadas mezclando un compuesto que tiene la fórmula I-III con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la formulación se puede preparar usando un método que comprende: a) disolver un compuesto descrito en un disolvente orgánico soluble en agua, un disolvente no iónico, un lípido soluble en agua, una ciclodextrina, una vitamina tal como tocoferol, un ácido graso, un éster de ácido graso, un fosfolípido, o una de sus combinaciones, para proporcionar una disolución; y b) añadir disolución salina o un tampón que contiene disolución de hidrato de carbono al 1-10%. En un ejemplo, el hidrato de carbono comprende dextrosa. Las composiciones farmacéuticas obtenidas usando los presentes métodos son estables y útiles para aplicaciones animales y clínicas.

Los ejemplos ilustrativos de disolventes orgánicos solubles en agua para usar en los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a polietilenglicol (PEG), alcoholes, acetonitrilo, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o una combinación de los mismos. Los ejemplos de alcoholes incluyen, pero no se limitan a metanol, etanol, isopropanol, glicerol o propilenglicol.

Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos no iónicos solubles en agua para usar en los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a CREMOPHOR® EL, polietilenglicol modificado CREMOPHOR® (polioxietilengliceroltri-ricinoleato 35), CREMOPHOR® RH40 hidrogenado, CREMOPHOR® RH60 hidrogenado, succinato de PEG, polisorbato 20, polisorbato 80, SOLUTOL ® HS (12-hidroxiestearato de polietilenglicol 660), monooleato de sorbitán, poloxámero, LABRAFIL ® (aceite pérsico etoxilado), LABRASOL® (macrogol-8-glicérido de capril-caproilo), GELUCIRE® (éster de glicerol), SOFTIGEN® (PEG 6-glicérido caprílico), glicerina, glicolpolisorbato o una combinación de los mismos.

Los ejemplos ilustrativos de lípidos solubles en agua para usar en los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a aceites vegetales, triglicéridos, aceites de plantas o una combinación de los mismos.

Los ejemplos de aceites lipídicos incluyen, pero no se limitan a aceite de ricino, aceite de ricino polioxílico, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite vegetal hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, un triglicérido de aceite de coco, aceite de semilla de palma, y formas hidrogenadas de los mismos, o una combinación de los mismos.

Los ejemplos ilustrativos de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos para usar en los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a ácido oleico, monoglicéridos, diglicéridos, un éster de mono o diácido graso de PEG, o una combinación de los mismos.

Los ejemplos ilustrativos de ciclodextrinas para usar en los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o éter sulfobutílico-beta-ciclodextrina.

Los ejemplos ilustrativos de fosfolípidos para usar en los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a fosfatidilcolina de soja o diestearoil-fosfatidilglicerol, y formas hidrogenadas de los mismos, o una combinación de los mismos.

Un experto en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular. En particular, los compuestos se pueden modificar para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo. También está dentro de la experiencia en la técnica modificar la vía de administración y la pauta posológica de un compuesto particular con el fin de gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos para el efecto beneficio máximo en un paciente.

Combinaciones de fármacos

Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de ejemplo de la presente descripción; opcionalmente el compuesto se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular agentes terapéuticos que se sabe que son útiles para tratar un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada que padece el sujeto.

Se pueden administrar principios activos adicionales en una composición farmacéutica separada de al menos un compuesto de ejemplo de la presente descripción, o se puede incluir con al menos un compuesto de ejemplo de la presente descripción en una composición farmacéutica única. Los principios activos adicionales se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de al menos un compuesto de ejemplo de la presente descripción.

Métodos de uso de los compuestos de ejemplo y composiciones farmacéuticas de los mismos

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada, que comprenden cualquier compuesto que tenga la fórmula Ia o cualquiera de los compuestos I-58a, I-66a y I-72a.

Para la práctica del método de la presente descripción, los compuestos que tienen las fórmulas y composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar por vía oral, parenteral, por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, mediante un depósito implantado u otros métodos de administración de fármacos. El término "parenteral" como se usa en la presente memoria incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional y técnicas de inyección o infusión intracraneal.

Una composición inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril, se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se incluyen manitol, agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica. Los vehículos adecuados y otros componentes de la composición farmacéutica típicamente son estériles.

Además, se usan de forma convencional aceites fijos, estériles como un disolvente o medio de suspensión (p. ej., mono o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de composiciones inyectables, así como los aceites farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones en aceite también pueden contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares. Se usan habitualmente diversos agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad en la fabricación de sólidos, líquidos farmacéuticamente aceptables o también se pueden usar otras formas farmacéuticas para el propósito de la formulación.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral que incluye, pero no se limita a comprimidos, cápsulas, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones o disoluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se pueden añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones o emulsiones acuosas por vía oral, el principio activo puede estar suspendido o disuelto en una fase de aceite combinado con agentes emulsionantes o de suspensión. Si es necesario se pueden añadir determinados edulcorantes, agentes de sabor o colorantes. Se pueden preparar composiciones en aerosol nasal o de inhalación de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como disoluciones, por ejemplo, en disolución salina usando conservantes adecuados (por ejemplo, alcohol bencílico), promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Además, los compuestos que tienen la fórmula I o II, o cualquiera de los compuestos I-1 a I-41, se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, p. ej., agentes antineoplásicos, para el tratamiento de diversos trastornos proliferativos, cáncer, tumor, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o enfermedad relacionadas inmunológicamente. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de ejemplo de la presente descripción y al menos otro principio farmacéuticamente activo. El o los principios activos y agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar por separado o juntos. Las cantidades del o de los principios activos y agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Cribado biológico y actividad antineoplásica:

A continuación se describen algunos ensayos ilustrativos y ejemplos para evaluar la eficacia terapéutica, p. ej., efectos antineoplásicos, de compuestos de ejemplo de la invención.

Cribado basado en células in vitro usando sistema de detección electrónica de células en tiempo real (RT-CES)

Algunos de los compuestos heterocíclicos ilustrativos en la presente invención se desarrollan para actividades antineoplásicas para células de cáncer con determinados objetivos moleculares, es decir, EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). La eficacia antineoplásica de estos compuestos heterocíclicos y sus análogos descritos antes se puede cribar preliminarmente in vitro usando un panel de líneas de células de cáncer EGFR mediante el sistema de detección electrónica de células en tiempo real (RT-CES) de ACEA Biosciences, Inc. (o sistema

xCELLigence de Roche Applied Sciences/ACEA Biosciences Inc.), que proporciona información de respuesta celular dinámica después de exposición a un agente antineoplásico.

Los detalles de esta tecnología de detección electrónica de células, llamada detección electrónica de células en tiempo real (RT-CES®) y dispositivos, sistemas y métodos de uso asociados se describen en la patente de Estados Unidos número 7 732 127; patente número 7 192 752; patente número 7 459 303; patente número 7 468 255; patente número 7 470 533; patente número 7 560 269; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/397 749, presentada el 20 de julio, 2002; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/435 400, presentada el 20 de diciembre, 2002; solicitud provisional de Estados Unidos 60/469 572, presentada el 9 de mayo, 2003, solicitud PCT número PCT/US03/22557, presentada el 18 de julio, 2003; solicitud PCT número PCT/US03/22537, presentada el 18 de julio, 2003; solicitud PCT número PCT/US04/37696, presentada el 12 de noviembre, 2004; solicitud PCT número PCT/US05/04481, presentada el 9 de febrero, 2005; solicitud de patente de Estados Unidos número 10/705 447, presentada el 10 de noviembre, 2003; solicitud de patente de Estados Unidos número 10/705 615, presentada el 10 de noviembre, 2003; solicitud de patente de Estados Unidos número 10/987 732, presentada el 12 de noviembre, 2004; solicitud de patente de Estados Unidos número 11/055 639, presentada el 9 de febrero, 2005, cada una de las cuales se incorpora por referencia. Se describen además detalles adicionales de la tecnología RT-CES en la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/519 567, presentada el 12 de noviembre, 2003, y solicitud provisional de Estados Unidos número 60/542 927, presentada el 9 de febrero, 2004, solicitud provisional de Estados Unidos número 60/548 713, presentada el 27 de febrero, 2004, solicitud provisional de Estados Unidos número 60/598 608, presentada el 4 de agosto, 2004; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/598 609, presentada el 4 de agosto, 2004; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/613 749, presentada el 27 de septiembre, 2004; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/613 872, presentada el 27 de septiembre, 2004; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/614 601, presentada el 29 de septiembre, 2004; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/630 071, presentada el 22 de noviembre, 2004; solicitud provisional de Estados Unidos número 60/630 131, presentada el 22 de noviembre, 2004.

Para medir la impedancia de célula-sustrato o célula-electrodo usando tecnología de RT-CES, se fabrican microelectrodos que tienen geometrías adecuadas sobre las superficies inferiores de la placa de microvaloración o dispositivo similar, de cara a los pocillos. Las células se introducen en los pocillos de los dispositivos, y hacen contacto con y se unen a las superficies del electrodo. La presencia, ausencia o cambio de propiedades de las células afecta al paso electrónico e iónico sobre las superficies detectoras del electrodo. Medir la impedancia en medio o entre electrodos proporciona información importante sobre el estado biológico de células presentes en los detectores. Cuando hay cambios del estado biológico del análogo de células, se miden señales de lectura electrónica automáticamente y en tiempo real, y se convierten en señales digitales para procesamiento y análisis.

En un sistema de RT-CES, se obtiene automáticamente un índice celular y se proporciona basado en valores de impedancia del electrodo medidos. El índice celular obtenido para un pocillo dado refleja: 1) cuántas células están unidas a las superficies de los electrodos en este pocillo; 2) cómo de bien unidas están las células a las superficies de los electrodos en este pocillo. Por lo tanto, cuantas más células del mismo tipo en condiciones fisiológicas similares se unen a las superficies de los electrodos, mayor es el índice celular. Y, cuanto mejor se unan las células a las superficies de los electrodos (p. ej., las células se extienden más para tener áreas de contacto mayores, o las células se unen más estrechamente a las superficies de los electrodos), mayor es el índice celular. Los autores de la invención han encontrado que las líneas celulares adictivas de cMet producirían un perfil de respuesta de impedancia transitoria cuando se tratan con inhibidores de EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico) de control positivo.

Mediante el uso del sistema de RT-CES, los compuestos heterocíclicos descritos en los ejemplos anteriores han mostrado que producen un perfil de impedancia de respuesta celular similar en el sistema de RTCES al generado por inhibidores de control positivo. Además, se ha mostrado que estos compuestos inhiben la migración celular inducida por el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), en varias líneas celulares. Además, estos compuestos no han mostrado efectos o han mostrado efectos insignificantes cuando se usaban para tatar líneas de cáncer no adictivas de cMet.

El sistema de RT-CES (o sistema xCELLigence RTCA) comprende tres componentes, un analizador de detector electrónico, una estación de dispositivos y dispositivos de placas de microvaloración 16X o 96X (es decir, E-Plate 16 o E-Plate 96). La matriz de detectores microelectrodos se fabricó en portaobjetos de vidrio con métodos de microfabricación litográficos y los portaobjetos que contienen electrodos se ensamblan en bandejas de plástico para formar pocillos que contienen electrodos. Cada dispositivo de placa de microvaloración 16X (o 96X) usado en el sistema de RT-CES comprende hasta 16 (o 96) de dichos pocillos que contienen electrodo. La estación de dispositivos recibe los dispositivos de placas de microvaloración 16X o 96X y es capaz de alternar electrónicamente uno cualquiera de los pocillos al analizador detector para la medición de la impedancia. En funcionamiento, los dispositivos con células cultivadas en los pocillos se ponen en una estación de dispositivos (estación xCELLigence RTCA SP o estación RT-CES SP) que está situada dentro del incubador. Cables eléctricos conectan la estación de dispositivos al analizador detector (analizador xCELLigence RTCA o analizador RT-CES). Bajo el control del software de RT-CES o xCELLigence RTCA, el analizador detector puede seleccionar automáticamente pocillos para medirlos y llevar a cabo continuamente mediciones de impedancia. Los datos de impedancia del analizador se transfieren a un ordenador, son analizados y procesados por el software integrado.

La impedancia medida entre electrodos en un pocillo individual depende de la geometría del electrodo, la concentración iónica en el pocillo y de si hay células unidas a los electrodos. En ausencia de las células, la impedancia del electrodo se determina principalmente por el entorno iónico tanto en la interfase del electrodo/disolución como en la disolución en masa. En presencia de las células, las células unidas a las superficies del detector electrodo alterarán el entorno iónico local en la interfase de electrodo/disolución, conduciendo a un aumento en la impedancia. Cuantas más células hay en los electrodos, mayor es el aumento en la impedancia de célula-electrodo. Además, el cambio de impedancia también depende de la morfología de la célula y la extensión con la que las células se unen a los electrodos.

Para cuantificar el estado de las células basado en la impedancia de célula-electrodo medida, se obtiene un parámetro denominado Índice celular, de acuerdo con

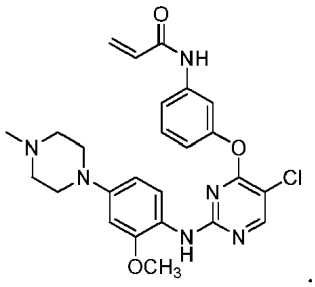
$$CI = \underset{i=1,\ldots,N}{\text{máx}}\left(\frac{R_{célula}(f_i)}{R_b(f_i)} - 1\right)$$

donde $R_b(f)$ y $R_{célula}(f)$ son las resistencias de los electrodos dependientes de la frecuencia (un componente de impedancia) sin células o con células presentes, respectivamente. N es el número de los puntos de frecuencia a los que se mide la impedancia. Por lo tanto, el índice celular es una medida cuantitativa del estado de las células en un pocillo que contiene electrodo. En las mismas condiciones fisiológicas, más células unidas a los electrodos conduce a mayor valor de $R_{célula}(f)$, lo que conduce a un valor mayor del índice celular. Además, para el mismo número de células presentes en el pocillo, un cambio en el estado de las células tal como morfología conducirá a un cambio en el índice celular. Por ejemplo, un aumento de la adhesión celular o propagación celular conduce a mayor área de contacto de célula-electrodo lo cual conducirá a un aumento en $R_{célula}(f)$ y por lo tanto a un valor mayor del índice celular. El índice celular también se puede calcular usando una fórmula diferente de la descrita aquí. Se pueden encontrar otros métodos para calcular el índice celular basados en la medición de impedancia en la patente de Estados Unidos número 7 732 127; patente número 7 192 752; patente número 7 459 303; patente número 7 468 255; patente número 7 470 533; patente número 7 560 269; solicitud PCT número PCT/US04/37696, presentada el 12 de noviembre, 2004, solicitud PCT número PCT/US05/04481, presentada el 9 de febrero, 2005, solicitud de patente de EE.UU. número 10/987 732, presentada el 12 de noviembre, 2004, y solicitud de patente de EE.UU. número 11/055 639, presentada el 9 de febrero, 2005.

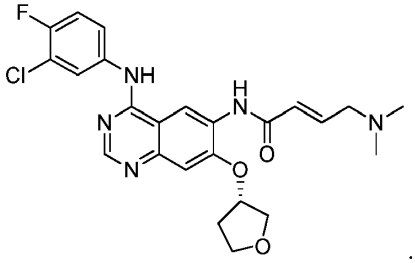
Compuestos de control para ensayo

Los siguientes compuestos se pueden usar como compuestos de comparación para ensayar los compuestos en la presente descripción.

El compuesto WZ4002 es un inhibidor irreversible contra EGFR T790M. (*Nature* 2009 24 de diciembre;462(7276): 1070-1074) La estructura de WZ4002 se muestra a continuación:

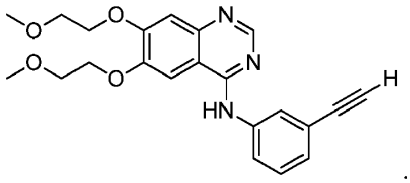



BIBW2992 (Afatinib) es un inhibidor irreversible de EGFR/HER2. (*Oncogene* 2008;27:4702-4711) La estructura de BIBW2992 se muestra a continuación:




Erlotinib es un inhibidor de tirosina quinasa reversible que actúa en EGFR. (*Drugs* 2000, 60 Suppl 1: 15-23; discusión

41-2.) La estructura de erlotinib se muestra a continuación:

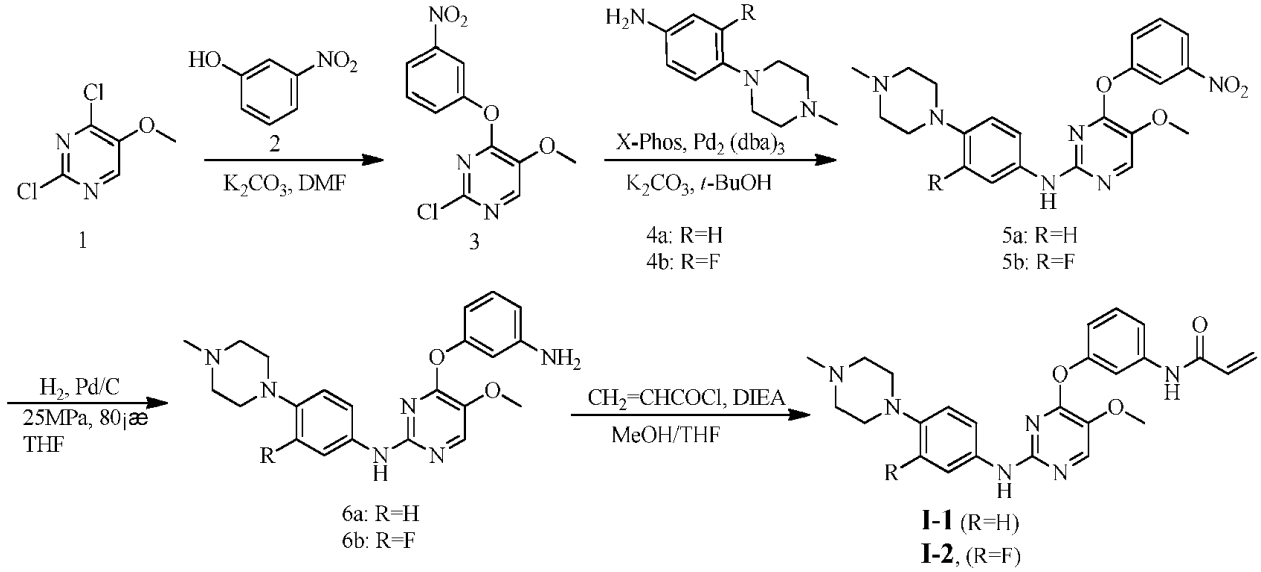


**Ejemplos**

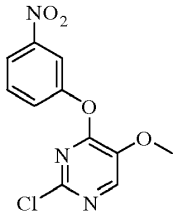
Ejemplo 1

Síntesis de *N*-(3-(5-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-1) y N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida (I-2)

El esquema sintético para los compuestos I-1 y I-2 se muestra a continuación:



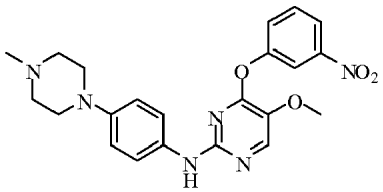

Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-5-metoxi-4-(3-nitrofenoxi) pirimidina (3)



**3**

Una mezcla de 2, 4-dicloro-5-metoxipirimidina **1** (130.0 g, 726.3 mmol), 3-nitrofenol **2** (106.7 g, 767.0 mmol), y $K_2CO_3$ (193 g, 1.40 mol) en DMF (625 ml) se agitó a 30°C durante 24 h. Después se añadió agua (3.12 litros) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante ~10 min. Se recogió el precipitado, se lavó con agua (200 ml×3), y se secó durante la noche para dar el compuesto **3** (196.0 g, $M+H^+$= 282.6) en forma de un sólido blanco.

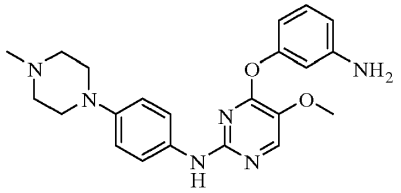
Etapa 2: Síntesis de 5-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina (5a)



**5a**

Una mezcla de compuesto **3** (80.0 g, 284.0 mmol), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina **4** (54.3 g, 284.0 mmol), X-Phos (8.0 g, 56.8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8.0 g, 28.4 mmol), $K_2CO_3$ (78.5 g, 568.1 mmol) en t-BuOH (1.0 litros) se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (400 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con DCM (400 ml×3). Las capas orgánicas se combinaron, y se trataron con carbón activado (para decoloración), y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cristalización en acetato de etilo para dar cristales amarillos **6** (92.0 g, $M+H^+$= 437.5).

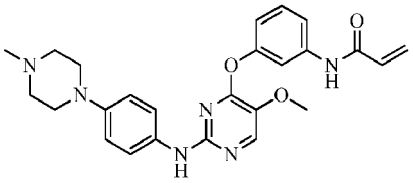
Etapa 3: Síntesis de 4-(3-aminofenoxi)-5-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (6a)



**6a**

Una disolución de **5a** (65.0 g, 143.0 mmol) en THF (150 ml) y Pd/C al 10% (3.4 g, 5%) se agitó a 25 MPa de hidrógeno gaseoso a 80°C durante 12 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el disolvente orgánico se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cristalización en acetato de etilo para dar **6a** (42.0 g, $M+H^+$= 407.5).

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi) fenil)acrilamida (I-1)



**I-1**

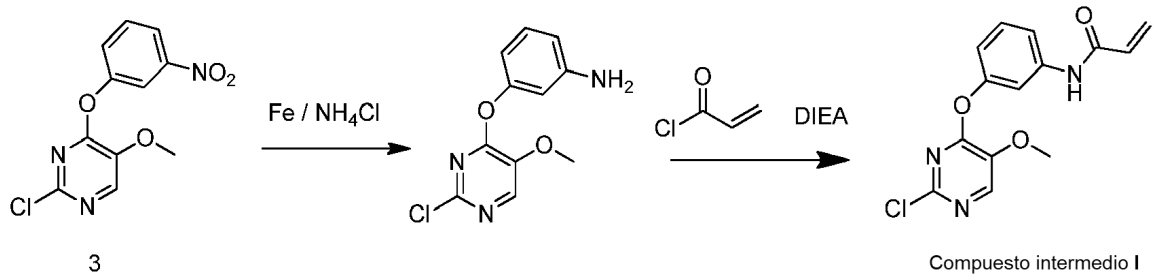
A una mezcla de **6a** (42.0 g, 103.3 mmol), DIEA (22.4 g, 173.6 mmol) en MeOH (420 ml) y THF (150 ml) se añadió cloruro de acriloilo (15.7 g, 173.6 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente orgánico se separó a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM (800 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 ml). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cristalización en THF/$H_2O$ (3:10) para dar el compuesto I-1 (25.0 g, $M+H^+$=461.5). RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 4H), 2.48 - 2.39 (m, 4H), 2.23 (s, 3H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.32 (s), 161.43 (s), 155.79 (s), 154.79 (s), 147.52 (s), 145.95 (s), 142.27 (s), 136.62 (s), 135.09 (s), 133.70 (s), 131.87 (s), 129.25 (s), 121.10 (s, 2C), 118.76 (s), 118.17 (s), 117.71 (s, 2C), 114.94 (s), 59.63 (s), 56.65 (s, 2C), 50.92 (s, 2C), 47.71 (s).

El compuesto (**I-2**) N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida se sintetizó usando procedimientos similares al compuesto **I-1** con rendimiento similar. El compuesto (**I-2**): $M+H^+$=479.5. RMN $^1H$ (500 MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 15.2, 2.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.78 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.99 (br s, 4H), 2.62 (br s, 4H), 2.35 (s, *J* = 6.2 Hz, 3H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, MeOD) δ 166.29 (s), 162.07 (s), 158.04 (s), 156.11 (s), 155.29 (s), 154.60 (s), 144.75 (s), 141.44 (s), 138.09 (d, *J* = 11.1 Hz), 137.15 (s), 134.70 (d, *J* = 9.8 Hz), 132.55 (s), 131.07 (s), 128.26 (s), 120.31 (d, *J* = 4.1 Hz), 118.88 (s), 118.28 (s), 115.45 - 115.14 (m), 107.96 (d, *J* = 26.4 Hz), 58.81 (s), 56.19 (s, 2C), 51.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 2C), 46.25 (s).

Ejemplo 2

Síntesis de compuestos intermedios clave (I, II, III, IV y V)

Compuesto intermedio I (el esquema sintético se muestra a continuación):



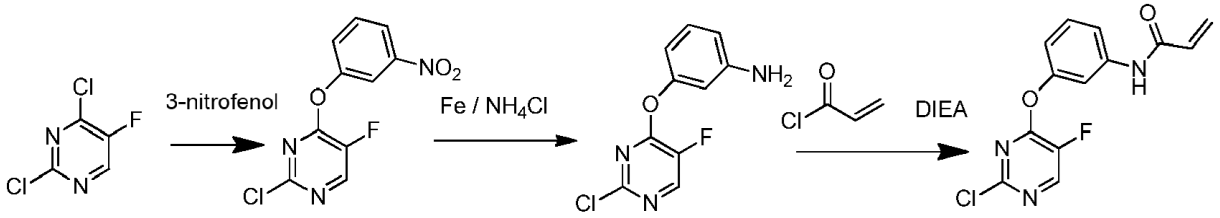

Etapa 1: Síntesis de 3-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)anilina

A una disolución del compuesto 3 (35 g) en THF (200 ml), se añadieron agua (30 ml), NH4Cl (17 g) y Fe (15 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y la capa de THF se concentró a presión reducida. El producto bruto se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml) y el pH se ajustó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y después se lavó con agua (100 ml x3). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto del título (13 g, $M+H^+$ = 252.5).

Etapa 2: Síntesis de N-(3-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I)

A una disolución de 3-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)anilina (7.5 g) y DIEA (6 g) en THF (150 ml), se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (2.7 g,) en THF (10 ml) a 0°C con un baño de hielo, a lo largo de 20 min. Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche, se añadió disolución acuosa de NaOH (1 M, 40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h más. La capa de THF se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml x3). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto intermedio **I** deseado (4 g, $M+H^+$= 306.5).

Compuesto intermedio **II** (el esquema sintético se muestra a continuación):




Compuesto intermedio II

Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-4-(3-nitrofenoxi)pirimidina

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (10.20 g), 3-nitrofenol (8.6 g) y $K_2CO_3$ (15.30 g) en DMF (80 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se enfrió. El precipitado se recogió, se lavó con agua (100 ml ×2) y se secó. El sólido se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml x3). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (20 ml) para dar cristales amarillos de **3** (9.8 g, $M+H^+$= 270.6).

Etapa 2: Síntesis de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-iloxi)anilina

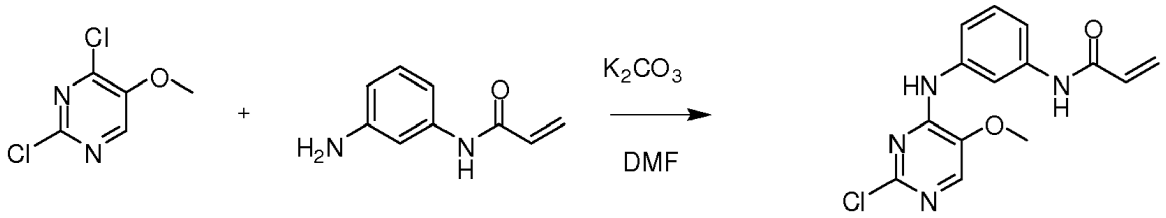
A una disolución de 2-cloro-5-fluoro-4-(3-nitrofenoxi) pirimidina (6.8 g) en THF (100 ml) se añadieron agua (20 ml), NH4Cl (6.5 g) y Fe (6.5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml) y el pH se ajustó con disolución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se lavó con agua (100 ml x3). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado con 66.2% de rendimiento (4 g, $M+H^+$= 240.5).

Etapa 3: Síntesis de N-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (II)

A una disolución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-iloxi)anilina (3.9 g) y DIEA (3 g) en THF (60 ml), se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (1.6 g) en THF (5 ml) a 0°C (un baño de hielo) a lo largo de 15 min. Después de agitar la mezcla de reacción durante 4 h, se añadió gota a gota disolución acuosa de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h más. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato

de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml x3). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto intermedio **II** deseado (4 g, $M+H^+$= 294.5).

Compuesto intermedio III (el esquema sintético se muestra a continuación):

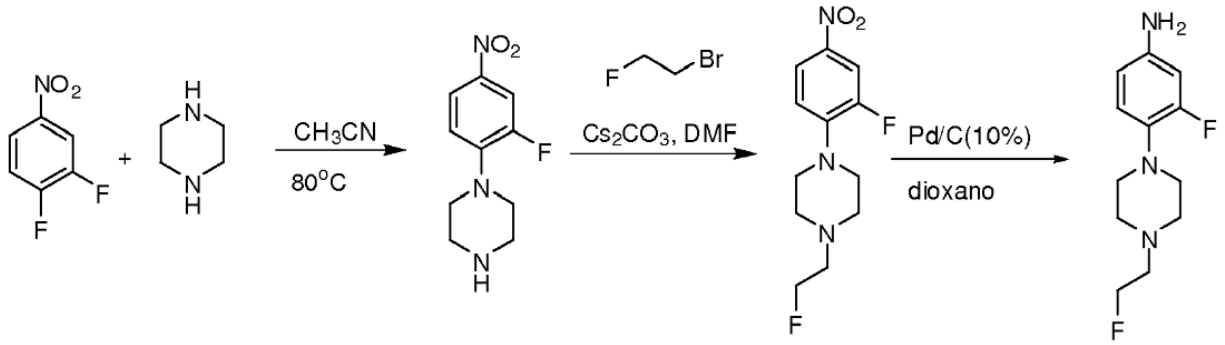



**Compuesto intermedio III**

Síntesis de N-(3-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-ilammo)fenil)acrilamida (III)

A una disolución de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina 1 (2.55 g) y N-(3-aminofenil)acrilamida (2.32 g) en DMF (30 ml), se añadió $K_2CO_3$ (4.14 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo =1:1 como elución) indicaba que se había completado la reacción. Se añadió acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (200 ml x3). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto **III** deseado (3.5 g, $M+H^+$= 305.7).

Compuesto intermedio **IV** (el esquema sintético se muestra a continuación):




**Compuesto intermedio IV**

Etapa 1: Síntesis de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina

En un matraz de fondo redondo, se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (23 g, 144.57 mmol) a una disolución de piperazina (21.66 g, 251.46 mmol) en MeCN (200 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1). La mezcla se concentró seguido de la adición de agua (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto amarillo (30 g, $M+H^+$ = 226.5).

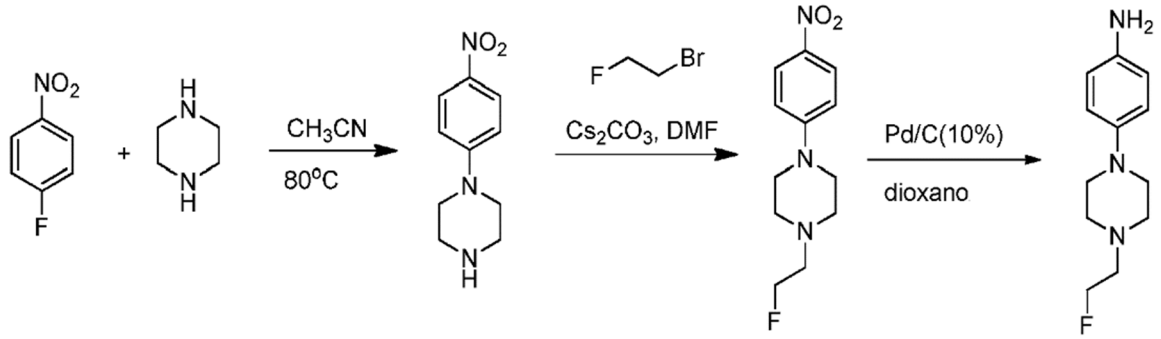
Etapa 2: Síntesis de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(2-fluoroetil)piperazina

Se añadieron secuencialmente 1-bromo-2-fluoroetano (5.4 g, 42.63 mmol), DMF (48 ml), 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina (8 g, 35.52 mmol) y Cs2CO3 (25.2 g, 77.34 mmol) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 7 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (acetato de etilo:éter de petróleo =1:3). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se vertió en agua (700 ml) con agitación enérgica. El precipitado se recogió, se lavó con agua, y se secó para dar el producto bruto (9 g, $M+H^+$ = 272.5).

Etapa 3: Síntesis de 3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina (IV)

Una disolución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(2-fluoroetil)piperazina (1.1g, 4.06 mmol) y Pd/C (10%) (0.2 g, 1.87 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se hidrogenó durante 12 h a temperatura ambiente hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (MeOH: DCM= 1:4). La mezcla se filtró a través de lecho de Celite y se lavó con 1,4-dioxano (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto **IV** (1 g, $M+H^+$= 242.5), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Compuesto intermedio V (el esquema sintético se muestra a continuación):

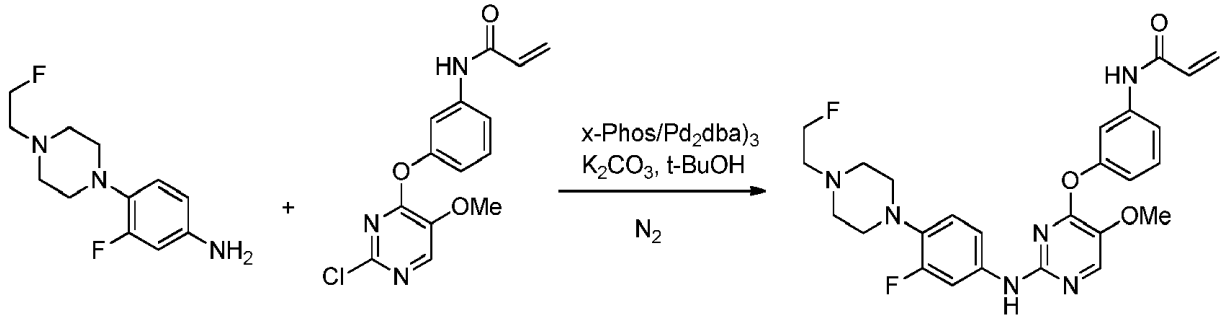



Usando una química similar a la del compuesto intermedio **IV,** se sintetizó el compuesto intermedio (**V**) 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina.

Ejemplo 3

Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-3)

El esquema sintético para el compuesto I-3 se muestra a continuación:



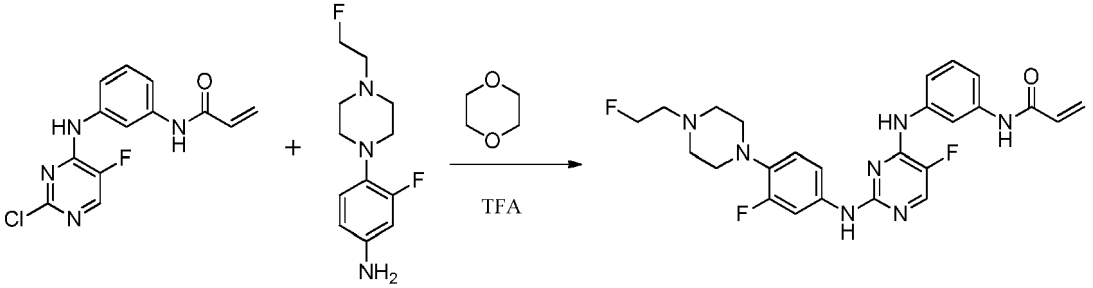

I-3

Se añadieron secuencialmente N-(2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (300 mg, 0.981 mmol), 3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina (236.8 mg, 0.981 mmol), carbonato potásico (175 mg, 1.27 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (35 mg, 0.07 mmol) y diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (35 mg, 0.038 mmol) y t-BuOH (3 ml) a un matraz de fondo redondo de 10 ml con un imán. El matraz se puso en un baño de aceite y se agitó en atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5~7 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo/TEA = 1/1/0.1 como elución). La mezcla se concentró a presión reducida, seguido de la adición de EtOAc (10 ml) y carbón activo (0.1 g). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través de Celite®, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1 a 100% de EtOAc como elución) para dar el compuesto del título **I-3** (120 mg, rendimiento 26%, pureza 97.35%, $M+H^+$ = 511.5) en forma de un sólido blanco. RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 15.5, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.57 (s ancho, 4H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.32 (s), 161.39 (s), 157.66 (s), 155.73 (s), 154.92 (d, *J* = 65.0 Hz), 145.45 (s), 142.39 (s), 138.17 (d, *J* = 11.0 Hz), 137.16 (s), 135.13 (d, *J* = 9.3 Hz), 133.71 (s), 131.94 (s), 129.23 (s), 120.92 (s), 118.70 (s), 118.25 (s), 115.73 (s), 114.68 (s), 107.96 (d, *J* = 26.1 Hz), 83.84 (d, *J* = 164.5 Hz), 59.62 (s), 59.46 (s), 55.05 (s, 2C), 52.54 (s, 2C).

Ejemplo 4

Síntesis de N-(3-((5-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-4)

El esquema sintético para el compuesto **I-4** se muestra a continuación:



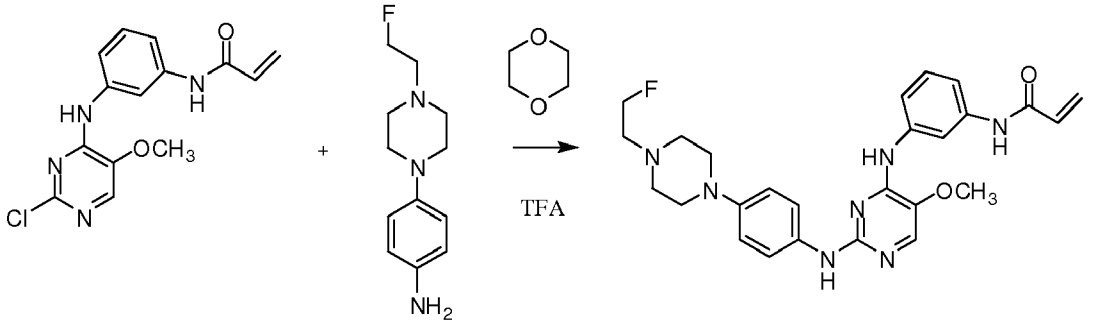

I-4

Se añadieron secuencialmente N-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (878 mg), 1,4-dioxano (30 ml), 3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)ciclohexil)anilina (730 mg) y TFA (0.7 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 24 h. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo =2:1 como elución) indicaba que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml), se ajustó el pH a 8 con disolución acuosa de bicarbonato sódico y se lavó con agua (100 ml x3). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título **I-4** (480 mg, M+H+= 498.5 32% rendimiento). RMN $^{1}$H (500 MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 15.1, 2.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 4H), 2.81 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.70(m, 5H). RMN $^{13}$C (126 MHz, MeOD) δ 166.30 (s), 158.11 (s), 157.14 (s), 156.17 (s), 152.12 (d, *J* = 10.7 Hz), 143.43 (s), 141.61 - 140.82 (m), 140.37 (d, *J* = 35.4 Hz), 138.06 (d, *J* = 10.8 Hz), 135.17 (d, *J* = 9.7 Hz), 132.75 (s), 130.22 (s), 128.07 (s), 120.36 (d, *J* = 4.0 Hz), 119.38 (s), 117.04 (s), 116.11 (s), 115.41 (s), 108.84 (d, *J* = 25.9 Hz), 82.71 (d, *J* = 166.3 Hz), 59.44 (d, *J* = 19.8 Hz), 54.75 (s, 2C), 51.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 2C).

Ejemplo 5

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-5)

El esquema sintético para el compuesto **I-5** se muestra a continuación:



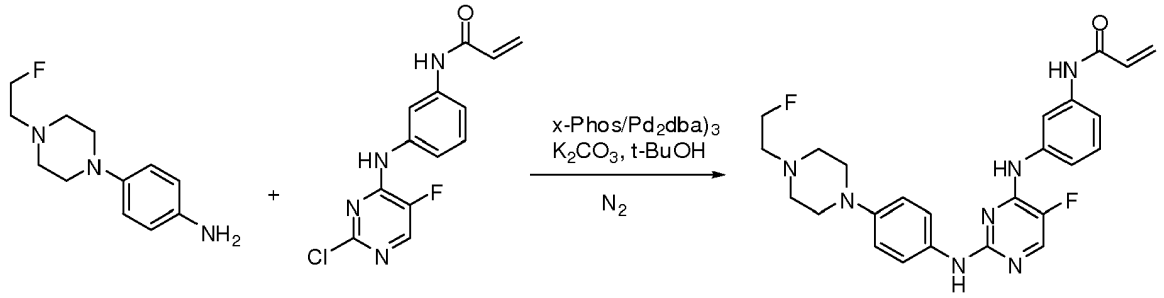

**I-5**

Se añadieron secuencialmente N-(3-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1.089 g), 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina (0.800 g), carbonato potásico (1.231g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.300 g) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.300 g) y t-BuOH (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml con un imán. El matraz se puso en un baño de aceite y se agitó bajo corriente de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5-7 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo/TEA = 1/1/0.1 como elución). La mezcla se concentró a presión reducida, seguido de la adición de EtOAc (50 ml) y carbón activo (0.5 g). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1 a 100% de acetato de etilo como elución) para dar el compuesto del título **I-5** (750 mg, rendimiento 42.65%, pureza 95.8%, M+H$^{+}$ = 492.5) en forma de un sólido blanco. RMN $^{1}$H (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 4H), 2.70 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 4H). RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.06 (s), 156.09 (s), 153.81 (s), 147.29 (s), 141.66 (s), 140.88 (s), 139.29 (s), 136.26 (s), 135.95 (s), 134.03 (s), 130.53 (s), 128.76 (s), 121.28 (s), 119.17 (s), 118.00 (s), 116.38 (s), 115.43 (s), 83.91 (d, *J* = 164.3 Hz), 59.58 (d, *J* = 19.5 Hz), 59.00 (s), 55.05 (s, 2C), 51.30 (s, 2C).

Ejemplo 6

Síntesis de N-(2-(5-fluoro-2-(4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1-6)

El esquema sintético para el compuesto 1-6 se muestra a continuación:



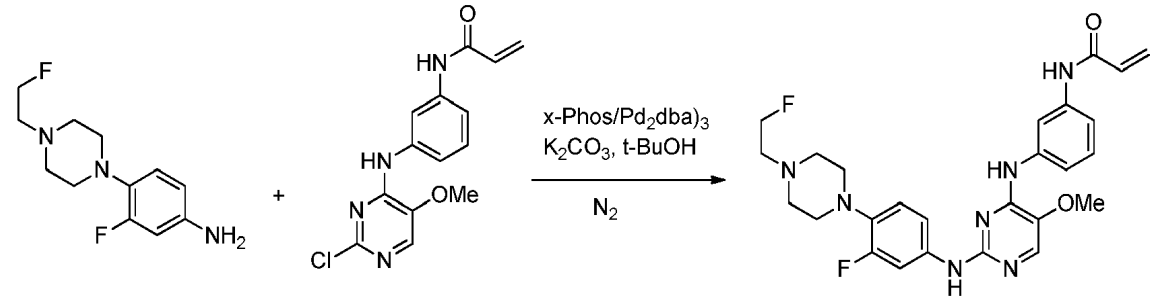

I-6

Se añadieron secuencialmente N-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (2.010 g, 6.849 mmol), 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina (2.008 g, 8.969 mmol), carbonato potásico (1.880 g, 13.698 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (630 mg, 0.685 mmol) y diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (627 mg, 1.370 mmol) y t-BuOH (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml con un imán. El matraz se puso en un baño de aceite y se agitó bajo corriente de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5-7 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (EtOAc/éter de petróleo/TEA = 3/1/0.1 como elución). La mezcla se concentró a presión reducida, seguido de la adición de EtOAc (50 ml) y carbón activo (0.5 g). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc /éter de petróleo = 3/1 a EtOAc como elución) para dar el compuesto del título **I-6** (1.85 g, rendimiento 56.23%, pureza 95%, $M+H^+$= 480.2) en forma de un sólido amarillo. RMN $^1H$ (500 MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 4H), 7.29 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 5H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, MeOD) δ 166.25 (s), 157.72 (s), 152.10 (d, *J* = 10.7 Hz), 148.08 (s), 143.16 (s), 141.20 (s), 141.12 (s), 140.96 (s), 140.66 (s), 140.07 (s), 135.13 (s), 132.74 (s), 130.13 (s), 128.15 (s), 122.40 (s), 119.20 (s), 118.27 (s), 116.94 (s), 115.33 (s), 82.76 (d, *J* = 166.4 Hz), 59.42 (d, *J* = 19.7 Hz), 54.71 (s, 2C), 51.15 (s, 2C).

Ejemplo 7

Síntesis de N-(2-(2-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1-7)

El esquema sintético para el compuesto 1-7 se muestra a continuación:




I-7

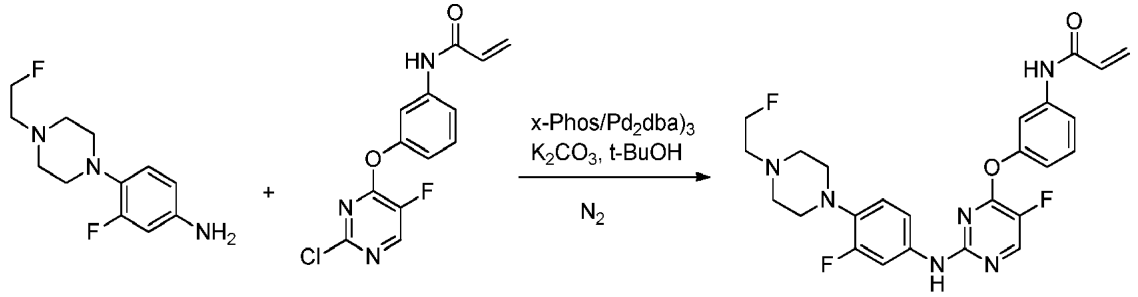
Se añadieron secuencialmente N-(2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1.521 g, 5 mmol), 3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina (1.210 g, 5 mmol), carbonato potásico (1.383 g, 10 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (460 mg, 0.5 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (475 mg, 1 mmol) y t-BuOH (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con un imán. El matraz se puso en un baño de aceite y se agitó bajo corriente de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5-7 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (EtOAc/éter de petróleo/TEA = 1/1/0.1 como elución). La mezcla se concentró a presión reducida, seguido de la adición de EtOAc (50 ml) y carbón activo (0.5 g). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través de Celite®, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 a EtOAc como elución) para dar el compuesto del título **1-7** (1.537 g, rendimiento 60.2%, pureza 95.33%, $M+H^+$= 510.3) en forma de un sólido amarillo. RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H),

7.96 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 15.7, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.8, 9.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 2.70 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 4H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.07 (s), 157.89 (s), 155.97 (s), 155.49 (s), 153.84 (s), 141.51 (s), 141.07 (s), 139.06 (d, *J* = 11.0 Hz), 138.82 (s), 136.67 (s), 134.63 (d, *J* = 9.4 Hz), 134.06 (s), 130.60 (s), 128.67 (s), 121.06 (d, *J* = 4.0 Hz), 119.34 (s), 116.48 (s), 115.75 - 115.32 (m), 107.95 (d, *J* = 26.1 Hz), 83.85 (d, *J* = 164.4 Hz), 59.57 (d, *J* = 19.6 Hz), 58.89 (s), 55.11 (s, 2C), 52.65 (s, 2C).

Ejemplo 8

Síntesis de N-(2-(5-fluoro-2-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (1-8)

El esquema sintético para el compuesto 1-8 se muestra a continuación:



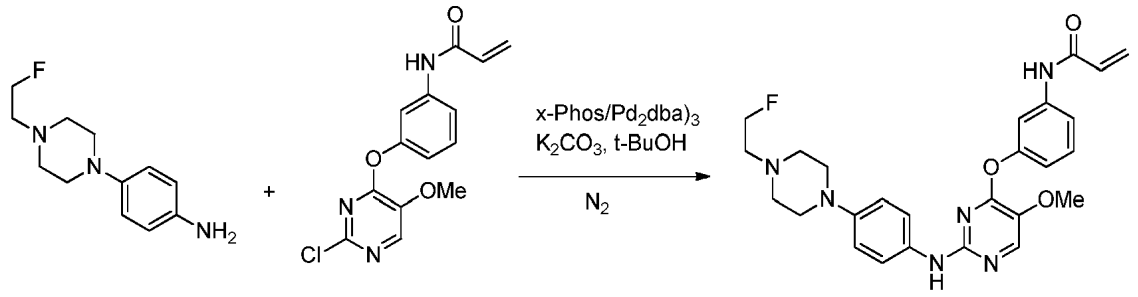

I-8

Se añadieron secuencialmente N-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (1.461 g, 5 mmol), 3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina (1.210 g, 5 mmol), carbonato potásico (1.380 g, 10 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (460 mg, 0.5 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (475 mg, 1 mmol) y t-BuOH (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml con un imán. El matraz se puso en un baño de aceite y se agitó bajo corriente de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5-7 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (EtOAc/éter de petróleo/TEA = 1/1/0.1 como elución). La mezcla se concentró a presión reducida, seguido de la adición de EtOAc (50 ml) y carbón activo (0.5 g). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través de Celite®, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 a EtOAc como elución) para dar el compuesto del título 1-8 (1.72 g, rendimiento 69.1%, pureza 98.67%, $M+H^+$= 499.3) en forma de un sólido amarillo. RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.77 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 4H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.36 (s), 159.02 (d, *J* = 11.0 Hz), 157.52 (s), 156.87 (d, *J* = 3.4 Hz), 155.59 (s), 153.97 (s), 147.89 (d, *J* = 22.1 Hz), 142.88 (s), 142.47 (s), 140.90 (s), 137.36 (d, *J* = 10.9 Hz), 135.82 (d, *J* = 9.3 Hz), 133.67 (s), 132.04 (s), 129.30 (s), 120.86 (d, J= 3.9 Hz), 118.70 (s), 116.34 (s), 114.68 (s), 108.54 (d, *J* = 26.0 Hz), 83.83 (d, *J* = 164.4 Hz), 59.53 (d, *J* = 19.5 Hz), 55.01 (s, 2C), 52.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 2C).

Ejemplo 9

Síntesis de N-(2-(2-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (1-9)

El esquema sintético para el compuesto **1-9** se muestra a continuación:



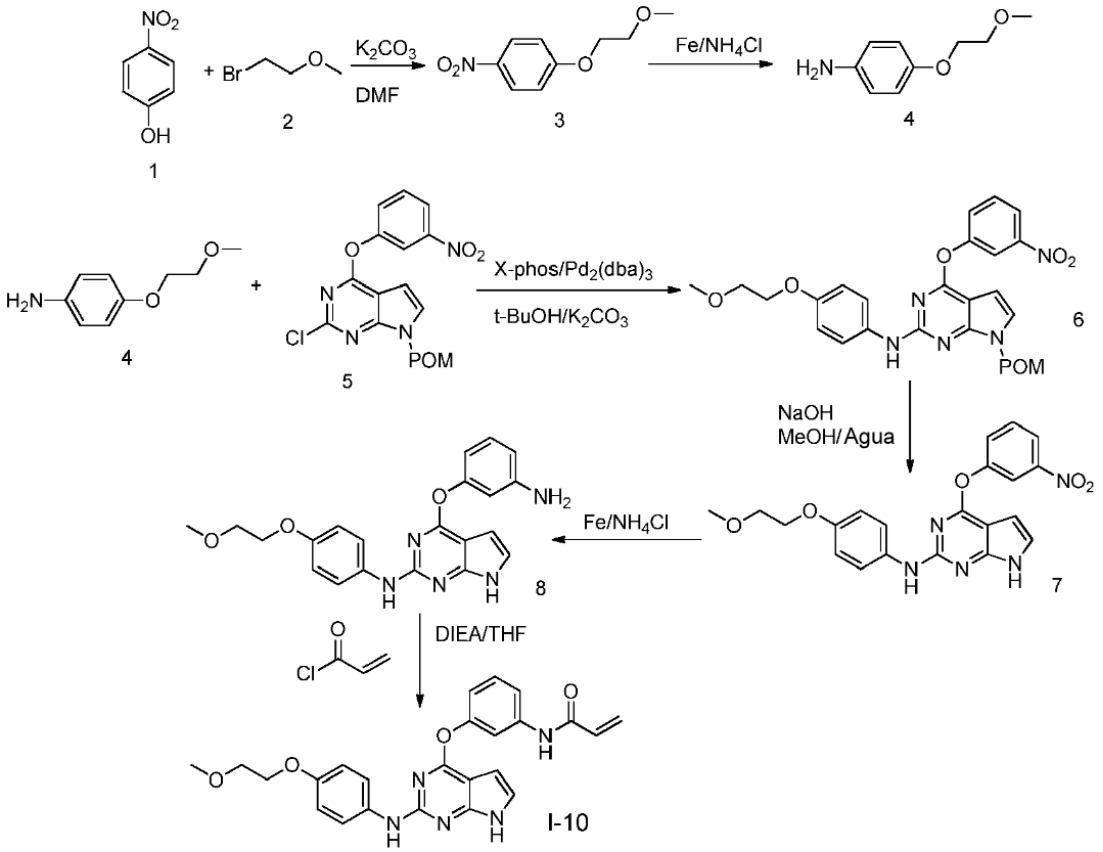

I-9

Se añadieron secuencialmente N-(2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (1.360 g, 4.48 mmol), 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina **1** (1.002 g, 4.48 mmol), carbonato potásico (1.380 g, 10 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (460 mg, 0.5 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (475 mg, 1 mmol) y t-BuOH (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml con un imán. El matraz se puso en un baño de aceite y se agitó bajo una corriente de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5-7 h hasta que la reacción se había completado indicado por TLC (EtOAc/éter de petróleo/TEA = 1/1/0.1 como elución). La mezcla se concentró a presión reducida, seguido de la adición de EtOAc (50 ml) y carbón activo (0.5 g). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través de Celite®, y la torta de filtración se lavó con EA (50 ml). El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/1 a EtOAc como elución) para dar el compuesto del título **I-9** (840 mg, rendimiento 38%, pureza 96.93%, $M+H^+$ = 493.5) en forma de un sólido blanco. RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.00 (s, *J* = 24.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 - 6.89 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.87 (s, *J* = 15.8 Hz, 3H), 3.05 - 2.89 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 4H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.32 (s), 161.44 (s), 155.80 (s), 154.79 (s), 147.56 (s), 145.97 (s), 142.27 (s), 136.63 (s), 135.12 (s), 133.70 (s), 131.88 (s), 129.26 (s), 121.13 (s, 2C), 118.76 (s), 118.16 (s), 117.74 (s, 2C), 114.95 (s), 83.90 (d, *J* = 164.3 Hz), 59.64 (s), 59.48 (s), 54.99 (s, 2C), 51.13 (s, 2C).

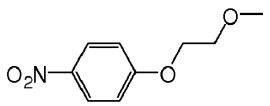
Ejemplo 10

Síntesis de N-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-10)

El esquema sintético para el compuesto **1-10** se muestra a continuación:



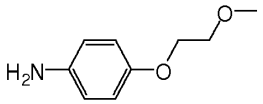

Etapa 1: Síntesis de 1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (3)



A una disolución de 4-nitrofenol (18.2 g, 130 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (20 g, 144 mmol) en DMF (60 ml), se añadió $K_2CO_3$ (36 g, 260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65~70°C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x3), se secaron sobre $Na_2SO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado (**3**) en forma de un sólido blanco (25 g, 97.6% de rendimiento), que se usó en

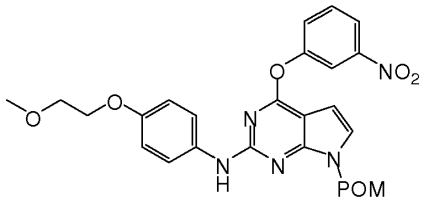
la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2: Síntesis de 4-(2-metoxietoxi)anilina (4)



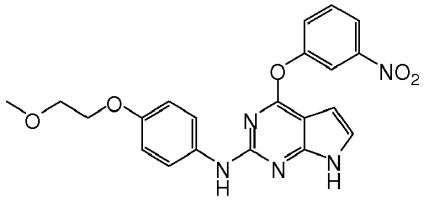
A una disolución del compuesto **3** (25 g, 127 mmol) en THF (180 ml), se añadió agua (60 ml). Después de agitar durante ~5 min, se añadieron secuencialmente $NH_4Cl$ (28 g, 523 mmol) y Fe (36 g, 635 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se volvió a disolver en acetato de etilo (500 ml), se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado **4** (12 g, 56.7% rendimiento, M+H+= 168.5).

Etapa 3: Síntesis de pivalato de (2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (6)



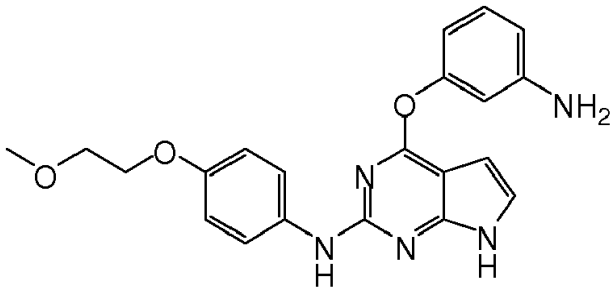
A una disolución de pivalato de (2-cloro-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (4 g,10 mmol), compuesto **4** (1.67 g, 10 mmol) en t-BuOH (40 ml), se añadieron secuencialmente carbonato potásico (2.8 g, 20 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (500 mg) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (500 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo corriente de $N_2$ y se calentó a reflujo. Después de agitar durante 3~4, la TLC (DCM/ MeOH = 10/1 como elución) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 40~50°C, se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con t-BuOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml) se lavó con agua, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado **6** (5.9 g, $M+H^+$=536.5).

Etapa 4: Síntesis de N-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (7)



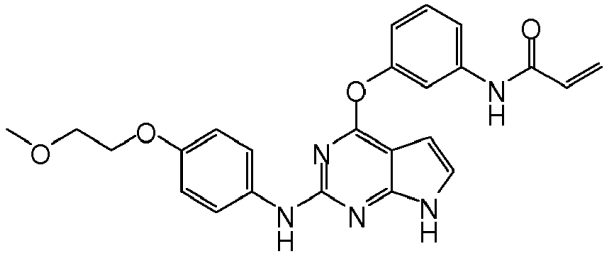
Se cargó un reactor (250 ml) con el compuesto **6** (5.9 g, 0.01 mol) y MeOH (120 ml). Cuando el compuesto **6** se había disuelto completamente, la disolución se enfrió con baño de hielo a ~10°C. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 8 ml) a lo largo de 45 min, manteniendo la temperatura por debajo de 16°C a lo largo de toda la adición. Cuando la adición se había completado, la mezcla de reacción se agitó durante 4~5 h a ~16 °C. La finalización de la reacción se siguió por TLC y LC-MS que indicaban el consumo del compuesto **6** y bajo contenido (menos de 8%) de un compuesto intermedio (MW: 493). Se añadió agua (300 ml) a la reacción a lo largo de 90 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. El producto deseado **8** precipitó durante la adición del agua. La mezcla se agitó durante otros 15 min después de la adición del agua. El precipitado (bruto) se recogió y se lavó con agua (200 ml). El producto bruto se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (200 mlx3). La mezcla se pasó a través de Celite® para separar el sólido insoluble. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó más por recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (5:4) para dar el producto deseado **7** (3 g, 71.2% rendimiento, $M+H^+$=422.5).

Etapa 5: Síntesis de 4-(3-aminofenoxi)-N-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (8)



A una disolución del compuesto **7** (3 g, 7.1 mmol) en THF (40 ml), se añadieron agua (15 ml), NH4Cl (1.5 g, 28.4 mmol) y Fe (2 g, 35.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y agua (50 ml x3). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por recristalización en acetato de etilo/PE (1:1) para dar el producto deseado **8** (2.4 g, 86.2% rendimiento, $M+H^+$=392.5).

Etapa 6: Síntesis de N-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-10)

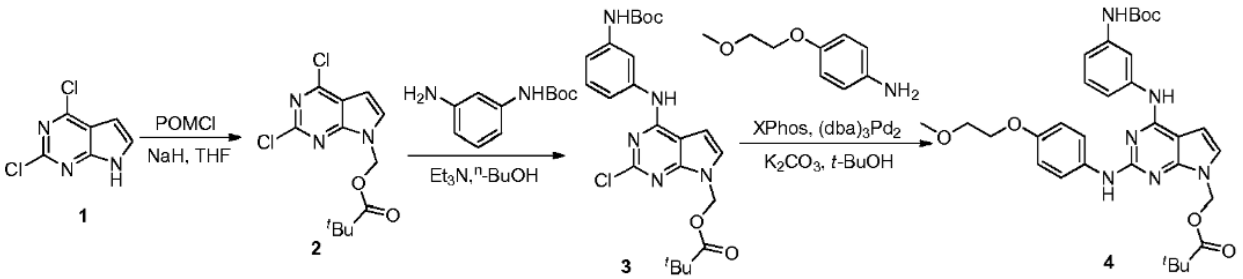


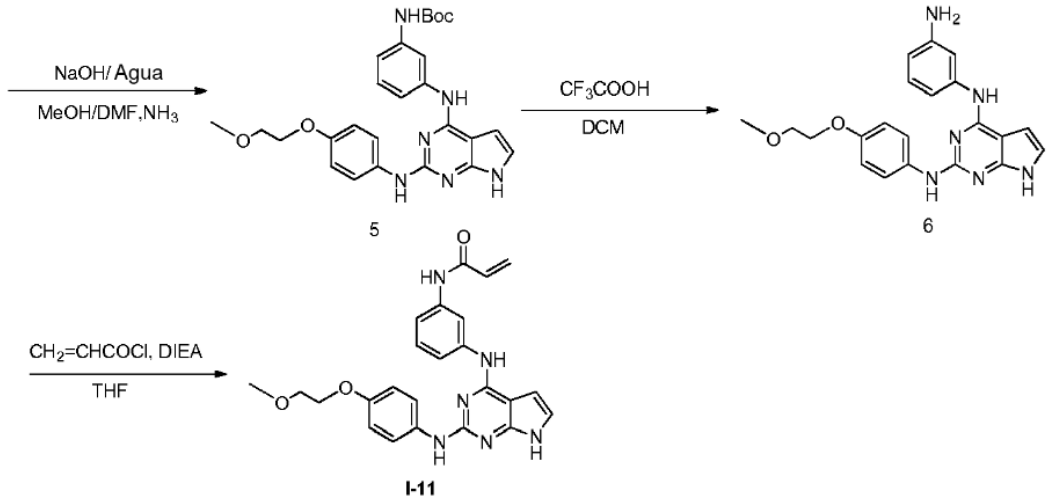
A una disolución del compuesto **8** (328 mg, 0.83 mmol) y DIEA (112 mg, 0.87 mmol) en THF (5 ml) con baño de hielo a -20°C, se añadió cloruro de acriloilo (79 mg, 0.87 mmol) a lo largo de 5 min, manteniendo la temperatura alrededor de -10 °C a lo largo de la adición. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min a la misma temperatura después de la adición. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con agua (50 ml x3). El disolvente orgánico se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado **I-10** (350 mg, 94.6% rendimiento, $M+H^+$=446.5). RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.51 (s, *J* = 26.7 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.92 (s, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.23 (m, 2H), 5.77 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.31 (s, *J* = 2.3 Hz, 3H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.33 (s), 163.90 (s), 157.42 (s), 157.35 (s), 155.32 (s), 154.64 (s), 142.24 (s), 136.59 (s), 133.71 (s), 131.81 (s), 129.26 (s), 123.61 (s), 121.74 (s), 118.97 (s), 117.98 (s), 116.07 (s), 114.95 (s), 100.28 (s, 2C), 72.53 (s), 69.00 (s), 60.17 (s).

Ejemplo 11

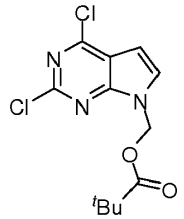
Síntesis de N-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1-11)

El esquema sintético para el compuesto **I-11** se muestra a continuación:



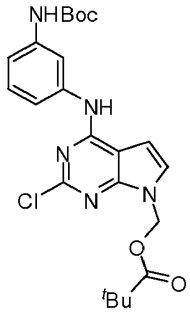



Etapa 1: Síntesis de pivalato de (2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (2)



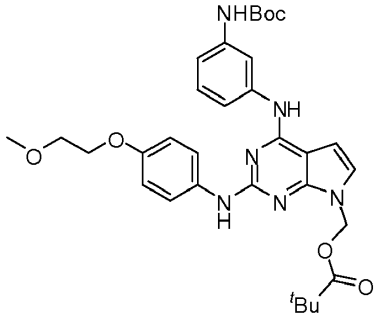
Se añadió lentamente NaH (80%, 3.54 g, 0.117 mol) a una disolución de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **1** (20.03 g, 0.106 mol) en THF (200 ml), y se mantuvo la temperatura entre 0 ~ -5 °C. La mezcla se agitó durante otros 15 min hasta que cesó la evolución de hidrógeno. Se añadió una disolución de POMCl (18.96 g, 0.12 mol) en THF (70 ml) a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3~4 h. Cuando la HPLC indicó que el compuesto **1** se había consumido, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (100 ml x2) y salmuera (100 ml). Se separó la capa orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado **2** en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2: Síntesis de pivalato de (4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (3)



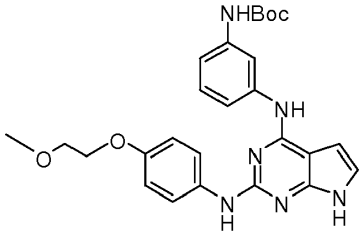
A una mezcla de la pirimidina **2** (6.1 g, 0.02 mol) y 3-aminofenilcarbamato de terc-butilo (4.3 g, 0.019 mol) en n-BuOH (110 ml) se añadió TEA (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 12~18 h. Cuando la HPLC indicó que el compuesto **2** se había consumido, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) a esta mezcla, que se agitó y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (20 ml), después $NaHCO_3$ al 5% (50 ml), se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para dar un aceite claro, en el que se añadió hexano (60 ml) y se agitó durante 2~3 h. El precipitado se recogió y se secó para dar el producto deseado (3.92 g, $M+H^+$= 474.5) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de pivalato de (4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)fenilamino)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (4)



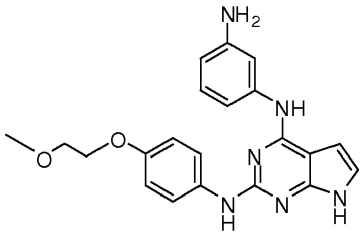

Se añadió t-BuOH (80 ml) a un matraz de fondo redondo (250 ml) equipado con un agitador magnético. Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (3.92 g, 8.3 mmol) y 4-(2-metoxietoxi)anilina (1.5 g, 9 mmol) y se agitó durante 5~10 min. Se añadieron secuencialmente carbonato potásico (2.28 g, 16.5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (750 mg, 0.9 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (750 mg, 18 mmol) y una porción más de *t*-BuOH (20 ml). El matraz se puso en un baño de aceite y se agitó bajo una corriente de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de agitar durante 3-4 h, la reacción se había completado indicado por TLC (DCM/MeOH = 10/1 como elución). La mezcla se enfrió a 40~50ºC y se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Después el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo:hexano=1:10~1:3) para dar el producto **4** deseado (1.74 g, $M+H^+$= 605.5) en forma de un sólido marrón.

Etapa 4: 3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (5)



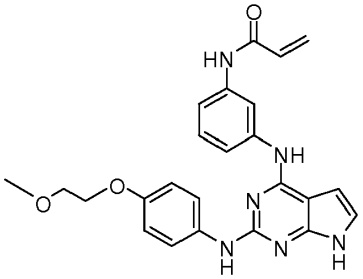

A una disolución del compuesto 4 (1.74 g) en MeOH (25 ml) y THF (15 ml) en un baño de hielo, se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 2.3 ml) a lo largo de 5 min (la temperatura se mantuvo alrededor de 6~10ºC a lo largo de toda la adición). Después de agitar la mezcla de reacción durante 4~5 h a la misma temperatura, se burbujeó NH3 (gaseoso) en esta reacción durante 2~3 h. Una vez que la reacción se había completado indicado por TLC y LC-MS con el consumo del compuesto **4** y contenido bajo (menos de 2%) de un compuesto intermedio (MW=521). Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (60 ml). La mezcla se agitó. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto **5** deseado (1.35 g, $M+H^+$= 491.5) en forma de un aceite marrón, que se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 5: Síntesis de N-(3-aminofenil)-N-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina (6)




A una disolución del compuesto **5** en DCM (49 ml) se añadió TFA (5.6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. En este punto la reacción se había completado indicado por HPLC, que mostraba que el compuesto **5** se había consumido. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto se trató con disolución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) fría (0°C) y acetato de etilo (60 ml). La mezcla se agitó. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se separó a presión reducida. El producto bruto (aceite marrón) se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (Hexano:acetato de etilo = 1:5) para dar el producto deseado (918 mg, $M+H^+$= 391.5) en forma de un sólido marrón.

Etapa 6: Síntesis de N-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1-11)

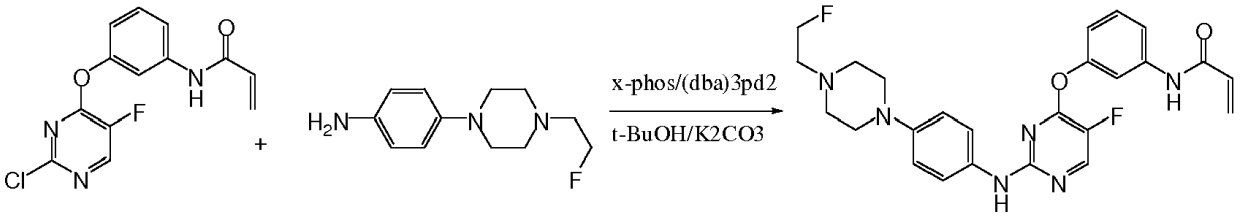


A una disolución del compuesto **6** (918 mg, 2.35 mmol) y DIEA (320 mg, 2.48 mmol) en THF (20 ml) enfriada con un baño de hielo (~--10 °C), se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (226 mg, 2.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. En este punto, la TLC (DCM/MeOH = 8/1 como elución) indicaba que la reacción se había completado. Se añadió disolución saturada de NaHCO3 (8 ml) para inactivar la reacción. Se eliminó el THF y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). La mezcla se agitó. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto (aceite naranja) se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 100%) para dar el producto deseado I-11 (652 mg, $M+H^+$= 445.5) en forma de un sólido blanco. RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.15 (s, 3H), 10.07 (s, 3H), 9.18 (s, 3H), 8.51 (s, 3H), 8.13 (s, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.73 - 7.66 (m, 6H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.88 (dd, *J* = 3.4, 2.2 Hz, 3H), 6.85 - 6.79 (m, 6H), 6.67 (dd, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 3H), 6.48 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 3H), 6.29 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 3H), 5.77 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 3H), 4.04 - 4.01 (m, 7H), 3.67 - 3.63 (m, 6H), 3.32 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.08 (s), 157.81 (s), 155.89 (s), 154.61 (s), 154.48 (s), 142.86 (s), 140.98 (s), 137.20 (s), 134.07 (s), 130.62 (s), 128.71 (s), 121.86 (s, 2C), 120.80 (s), 118.30 (s), 116.24 (s, 2C), 115.39 (s), 114.09 (s), 101.24 (s), 100.12 (s), 72.59 (s), 69.08 (s), 60.19 (s).

Ejemplo 12

Síntesis de N-(2-(5-fluoro-2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (1-12)

El esquema sintético para el compuesto **1-12** se muestra a continuación:



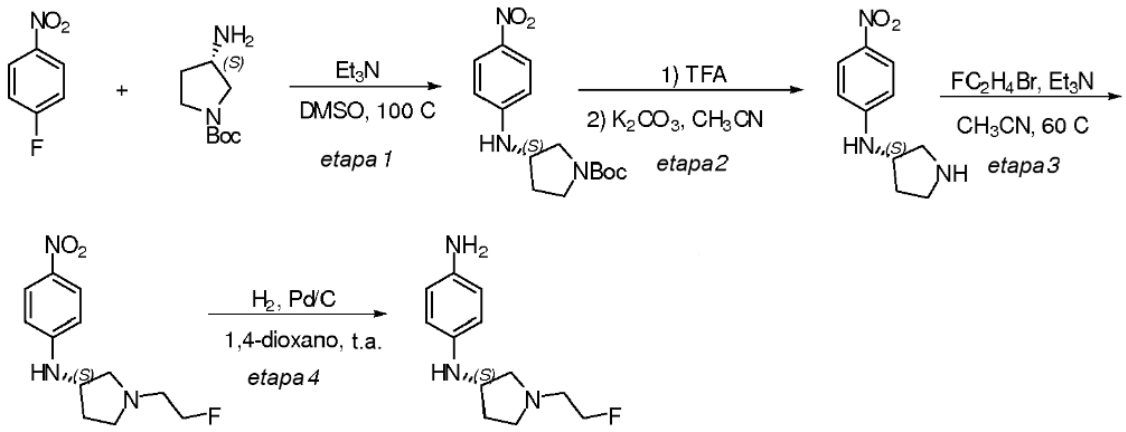

**I-12**

A una disolución de N-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (1.3 g, 4.4 mmol), 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)anilina (1 g, 4.4 mmol) en t-BuOH(15 ml), se añadieron secuencialmente carbonato potásico (1.2 g, 8.8 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (400 mg) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (400 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó bajo corriente de $N_2$ durante 2 h. En este momento la TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1 como elución) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar a 40~50°C, se filtró a través de Celite®, y se lavó con t-BuOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado **I-12** (1.2 g, 56.8% rendimiento, $M+H^+$= 481.5). RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.45 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 4H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.37 (s), 158.94 (s), 158.86 (s), 157.34 (s), 157.31 (s), 154.09 (s), 148.11 (s), 142.33 (s), 134.28 (s), 133.65 (s), 131.99 (s), 129.34 (s), 121.74 (s), 118.76 (s), 118.63 (s), 117.59 (s), 114.94 (s), 83.90 (d, *J* = 164.4 Hz), 59.55 (d, *J* = 19.5 Hz), 54.96 (s, 2C), 50.96 (s, 2C).

Síntesis de compuestos intermedios (S-1 y R-1):

Compuesto intermedio S-1: (S)-N-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina

El esquema sintético se muestra a continuación:




***S*-1**

Etapa 1

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas (250 ml) equipado con un refrigerante se cargó con 4-fluoro-1-nitrobenceno (7.3 g), (3*S*)-(-)-1-(t-butoxicarbonil)-3-aminopirrolidina (11.2 g) y TEA (19 g) en dimetilsulfóxido (58 ml). La reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante (22.75 g) se usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Etapa 2

Al producto bruto de la etapa 1 (22,7 g) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas (250 ml) se añadió TFA (74 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el TFA sin reaccionar. El residuo se volvió a disolver en MeOH y después se hizo básico usando $K_2CO_3$ a 0°C. El producto bruto (29,95 g) se obtuvo después de eliminar el $K_2CO_3$ sin reaccionar y el disolvente.

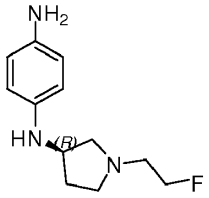
Etapa 3

Al producto bruto de la etapa 2 (27 g) en MeCN (170 ml) se añadió TEA (35 ml) y 1,2-bromofluoroetano (12 g). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 25 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado (11.3 g, 86% de rendimiento a lo largo de 3 etapas) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4

Una disolución del producto anterior de la etapa 3 (2.183 g) y Pd/C (0.798 g) en 1,4-dioxano (43 ml) se hidrogenó durante 22 horas a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró para proporcionar la amina deseada (2.022 g) en forma de un aceite marrón que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

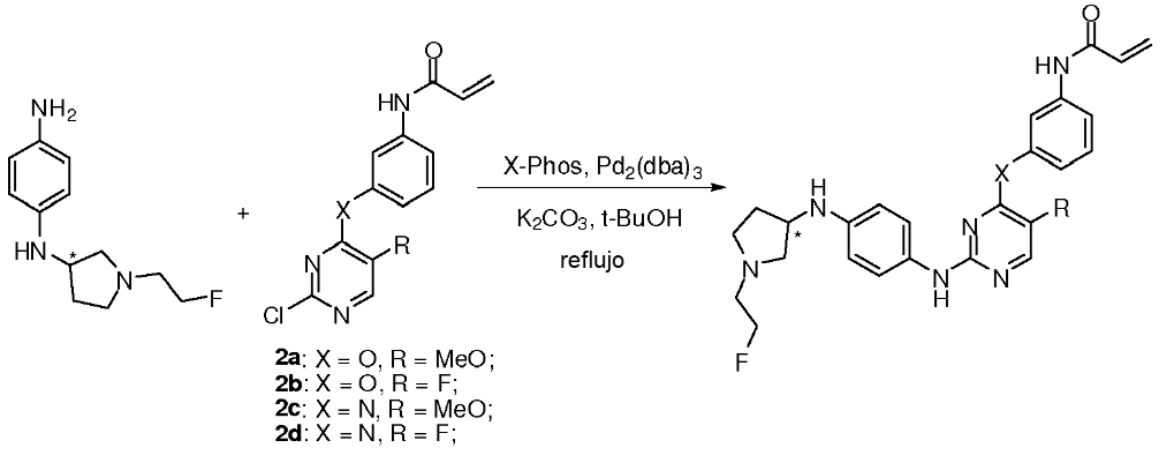
(R)-N-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina (*R*-1)




***R*-1**

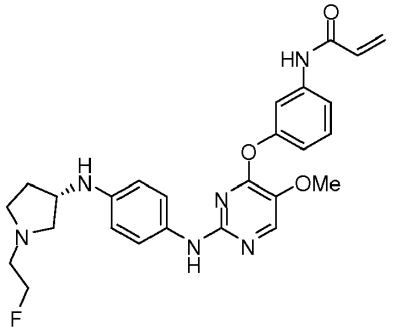
El compuesto del título se sintetizó usando química y procedimientos similares a los descritos antes partiendo de la (3R)-(+)-1-(t-Butoxicarbonil)-3-aminopirrolidina.

El esquema sintético para el ejemplo **XIII** a **XX** se muestra a continuación:




Ejemplo 13

Síntesis de (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-13)

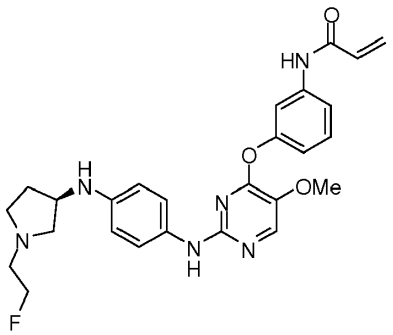


**I-13**

Una mezcla del compuesto **2a** anterior (828 mg, 2.71 mmol), **S-1** (630 mg, 2.82 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (79 mg, 0.086 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (84 mg, 0.176 mmol) y carbonato potásico (758 mg, 5.48 mmol) en terc-butanol (26 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título (1.07 g, rendimiento 81%, $M+H^+$= 493.5). RMN $^1$H (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 3H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 1H). RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.30 (s), 161.44 (s), 156.14 (s), 154.83 (s), 146.15 (s), 145.00 (s), 142.28 (s), 136.28 (s), 133.69 (s), 132.06 (s), 131.79 (s), 129.28 (s), 122.07 (s), 118.79 (s), 117.96 (s), 114.70 (s), 114.33 (s), 84.85 (d, *J* = 164.4 Hz), 62.73 (s), 59.70 (s), 57.21 (d, *J* = 19.5 Hz), 55.14 (s), 53.86 (s), 33.88 (s).

Ejemplo 14

Síntesis de (R)-N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-14)

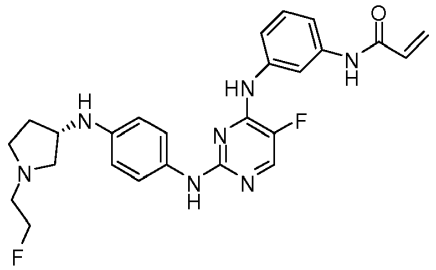


**I-14**

Una mezcla del compuesto **2a** anterior (1.5 g, 4.91 mmol), ***R*-1** (1.1g, 4.91mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (400 mg, 0.437 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (400 mg, 5.87 mmol) y carbonato potásico (1.36 g , 9.84 mmol) en terc-butanol (100 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La Celite se lavó con acetato de etilo, y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EA/PE = 10/1) para dar el compuesto del título (0.94 g, 40%, M+H$^+$= 493.5). RMN $^1$H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 3H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 1H). RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO-d$_6$) δ 165.30 (s), 161.44 (s), 156.14 (s), 154.83 (s), 146.15 (s), 145.00 (s), 142.28 (s), 136.28 (s), 133.69 (s), 132.06 (s), 131.79 (s), 129.28 (s), 122.07 (s), 118.79 (s), 117.96 (s), 114.70 (s), 114.33 (s), 84.85 (d, *J* = 164.4 Hz), 62.73 (s), 59.70 (s), 57.21 (d, *J* = 19.5 Hz), 55.14 (s), 53.86 (s), 33.88 (s).

Ejemplo 15

Síntesis de (S)-N-(3-(5-fluoro-2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1-15)

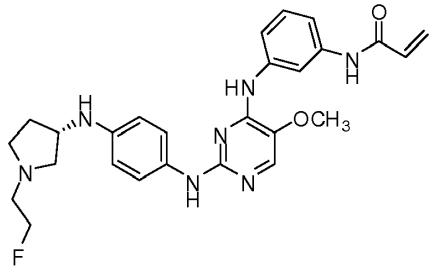


**I-15**

Una mezcla del compuesto **2d** anterior (812 mg), ***S*-1** (627 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (262 mg), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (271 mg,) y carbonato potásico (818 mg,) en terc-butanol (20 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/EtOH = 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento 7.4%, M+H$^+$= 480.5). RMN $^1$H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.12 (s, *J* = 14.4 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 - 6.39 (m, 3H), 6.28 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.84 - 5.69 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H). RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO-d$_6$) δ 163.53 (s), 156.57 (s), 150.06 (d, *J* = 10.5 Hz), 143.84 (s), 141.73 - 141.13 (m), 139.74 (s), 139.55 (s), 139.48 (s), 132.41 (s), 130.46 (s), 129.00 (s), 127.25 (s), 121.71 (s), 117.51 (s), 114.88 (s), 113.42 (s), 112.86 (s), 83.31 (d, *J* = 164.4 Hz), 61.21 (s), 55.66 (d, *J* = 19.5 Hz), 53.60 (s), 52.33 (s), 32.35 (s).

Ejemplo 16

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (1-16)



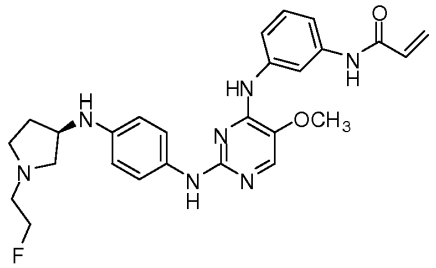
**I-16**

Una mezcla del compuesto **2c** anterior (873 mg, 2.87 mmol), ***S*-1** (640 mg, 2.87 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (250 mg, 0.272 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (250 mg, 0.544 mmol) y carbonato potásico (795 mg, 5.84 mmol) en terc-butanol (20 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título (407 mg, rendimiento

28.89%, M+H$^+$= 492.6). RMN $^1$H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 - 6.38 (m, 3H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s ancho, 1H), 2.84 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 2.16 (qd, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 1.55 (dq, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 1H). RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO-d$_6$) δ 165.06 (s), 156.50 (s), 153.76 (s), 144.87 (s), 141.82 (s), 140.91 (s), 139.47 (s), 136.04 (s), 134.03 (s), 132.85 (s), 130.46 (s), 128.74 (s), 122.60 (s, 2C), 118.91 (s), 116.05 (s), 114.92 (s), 114.56 (s, 2C), 84.88 (d, *J* = 164.4 Hz), 62.81 (s), 59.08 (s), 57.24 (d, *J* = 19.5 Hz), 55.16 (s), 53.98 (s), 33.94 (s).

Ejemplo 17

Síntesis de (R)-N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (I-17)

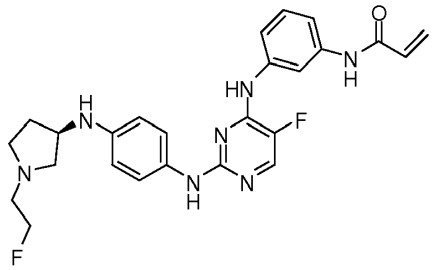


**I-17**

Una mezcla del compuesto **2c** anterior (1412 mg), ***R*-1** (1048 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (312 mg), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (324 mg,) y carbonato potásico (1246 mg,) en terc-butanol (40 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la Celite se lavó con EA. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/EtOH = 10/1) para dar el compuesto del título (800 mg, rendimiento 34.6%, M+H$^+$= 492.5). RMN $^1$H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 - 6.38 (m, 3H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s ancho, 1H), 2.84 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 2.16 (qd, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 1.55 (dq, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 1H). RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO-d$_6$) δ 165.06 (s), 156.50 (s), 153.76 (s), 144.87 (s), 141.82 (s), 140.91 (s), 139.47 (s), 136.04 (s), 134.03 (s), 132.85 (s), 130.46 (s), 128.74 (s), 122.60 (s, 2C), 118.91 (s), 116.05 (s), 114.92 (s), 114.56 (s, 2C), 84.88 (d, *J* = 164.4 Hz), 62.81 (s), 59.08 (s), 57.24 (d, *J* = 19.5 Hz), 55.16 (s), 53.98 (s), 33.94 (s).

Ejemplo 18

Síntesis de (*R*)-N-(3-(5-fluoro-2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-18)



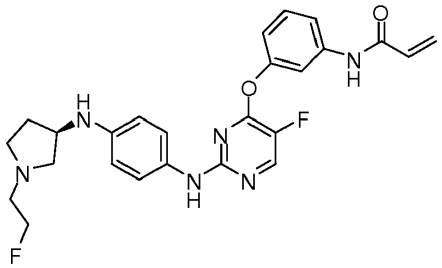
**I-18**

Una mezcla del compuesto anterior **2d** (870 mg, 2.97 mmol), ***R*-1** (660 mg, 2.96 mmol) tris(dibencilidenacetona)dipaladio (172 mg, 0.188 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (172 mg, 0.360 mmol) y carbonato potásico (800 mg, 5.79 mmol) en terc-butanol (50 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 10/1) para dar el compuesto del título (0.58 g, rendimiento 41%, M+H$^+$= 480.5). RMN $^1$H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.12 (s, *J* = 14.4 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 - 6.39 (m, 3H), 6.28 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.84 - 5.69 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H). RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO-d$_6$) δ 163.53 (s), 156.57 (s), 150.06 (d, *J* = 10.5 Hz), 143.84 (s), 141.73 - 141.13

(m), 139.74 (s), 139.55 (s), 139.48 (s), 132.41 (s), 130.46 (s), 129.00 (s), 127.25 (s), 121.71 (s), 117.51 (s), 114.88 (s), 113.42 (s), 112.86 (s), 83.31 (d, *J* = 164.4 Hz), 61.21 (s), 55.66 (d, *J* = 19.5 Hz), 53.60 (s), 52.33 (s), 32.35 (s).

Ejemplo 19

Síntesis de (R)-N-(3-(5-fluoro-2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-19)

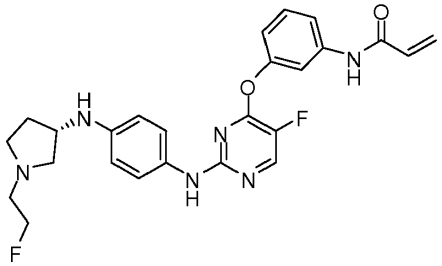


**I-19**

Una mezcla del compuesto **2b** anterior (1408 mg), ***R*-1** (1062 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (353 mg), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (359 mg,) y carbonato potásico (1260 mg,) en terc-butanol (35ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 4.5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/EtOH = 10/1) para dar el compuesto del título (987 mg, rendimiento 42.9%, $M+H^+$= 481.5). RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.24 (m, 3H), 5.79 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.35 (s), 158.84 (d, *J* = 11.0 Hz), 157.58 (d, *J* = 2.8 Hz), 154.14 (s), 147.88 (d, *J* = 21.9 Hz), 145.58 (s), 142.35 (s), 140.31 (s), 133.66 (s), 131.90 (s), 131.24 (s), 129.34 (s), 122.68 (s), 118.78 (s), 118.43 (s), 114.69 (s), 114.23 (s), 84.84 (d, *J* = 164.5 Hz), 62.69 (s), 57.19 (d, *J* = 19.5 Hz), 55.13 (s), 53.80 (s), 33.85 (s).

Ejemplo 20

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-fluoro-2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (1-20)

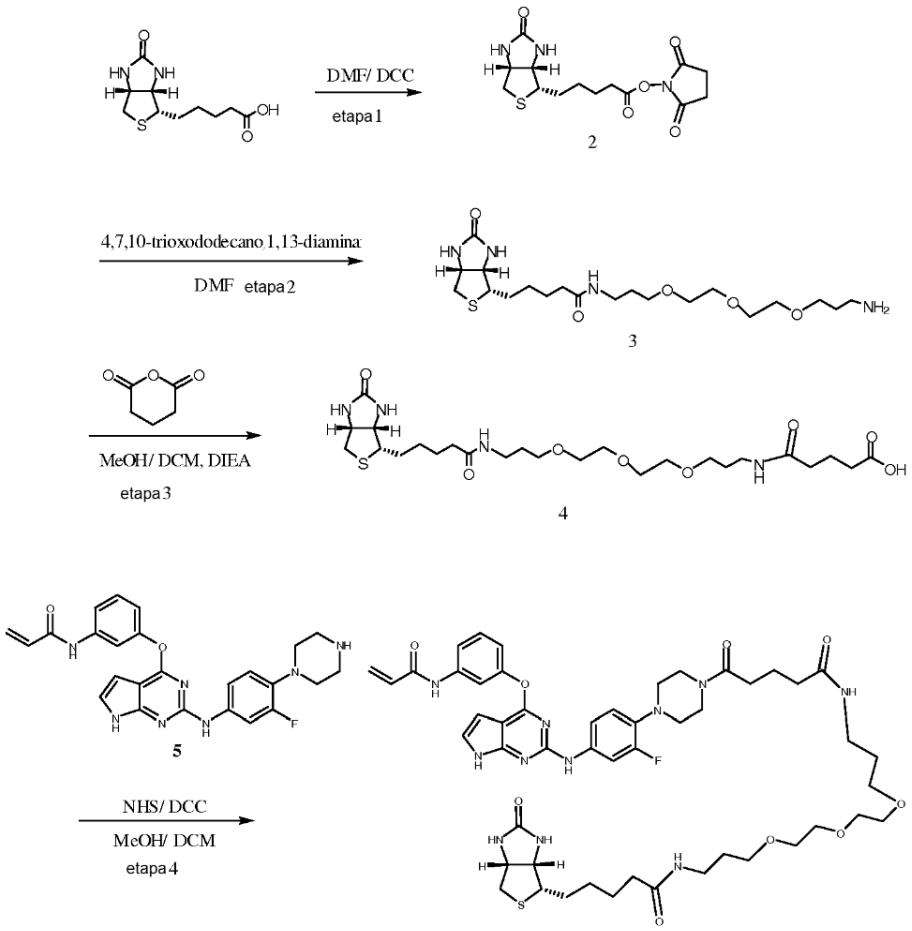


**I-20**

Una mezcla del compuesto **2b** anterior (791 mg), ***S*-1** (607 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (193 mg), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (200 mg) y carbonato potásico (758 mg) en terc-butanol (30 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 7 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/EtOH = 10/1) para dar el compuesto del título (441 mg, rendimiento 34.1%, $M+H^+$= 481.5). RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.24 (m, 3H), 5.79 (dd, J= 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H). RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO-$d_6$) δ 165.35 (s), 158.84 (d, *J* = 11.0 Hz), 157.58 (d, *J* = 2.8 Hz), 154.14 (s), 147.88 (d, *J* = 21.9 Hz), 145.58 (s), 142.35 (s), 140.31 (s), 133.66 (s), 131.90 (s), 131.24 (s), 129.34 (s), 122.68 (s), 118.78 (s), 118.43 (s), 114.69 (s), 114.23 (s), 84.84 (d, *J* = 164.5 Hz), 62.69 (s), 57.19 (d, *J* = 19.5 Hz), 55.13 (s), 53.80 (s), 33.85 (s).

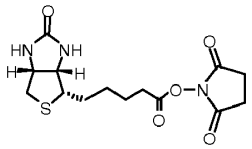
Ejemplo 21

Síntesis de compuesto sustituido con biotina (I-42)



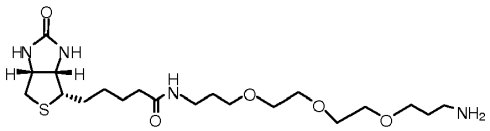

**I-42**

Etapa 1:



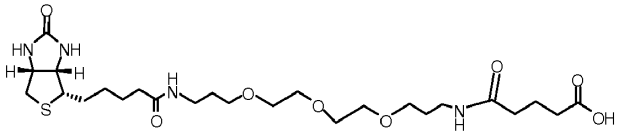
En un matraz de fondo redondo con una barra agitadora, se añadieron biotina (2.0 g, 8.2 mmol) y DMF (60 ml). Después de disolverse el sólido con calor, se añadieron N-hidroxisuccinimida (0.944 g, 8.2 mmol) y DCC (2.2 g, 10.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanco se filtró, y la DMF se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó más por recristalización en isopropanol para dar el producto deseado **2** (2.7 g, $M+H^+$= 342.5) en forma de cristales blancos.

Etapa 2:



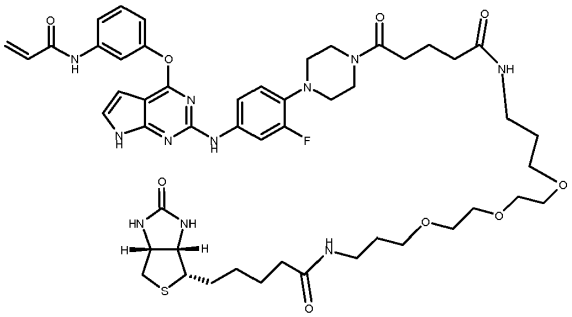
A una disolución de 4,7,10-trioxododecano-1,13-diamina (6.7 g, 30.4 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añadió gota a gota una disolución del compuesto **2** (2.0 g, 5.86 mmol) en DMF seca (50 ml) a lo largo de un periodo de 30 min en atmósfera de $N_2$. La suspensión blanca espesa resultante se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró y se lavó con DMF. Los filtrados combinados se concentraron y se añadió éster dietílico. El precipitado (sólido pegajoso) se recogió y se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 5/1) para dar el compuesto **3** deseado (2.44 g, rendimiento 93%, $M+H^+$ = 448.5).

Etapa 3:



A una disolución del compuesto **3** (2.44 g, 5.44 mmol) en metanol seco/DCM (1:1, 60 ml) se añadieron anhídrido glutárico (0.61 g, 5.35 mmol) y diisopropiletilamina anhidra (2.5 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después el disolvente se separó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH = 5/1) para dar el compuesto deseado **4** (1.3 g, rendimiento 43%, $M+H^+$ = 561.5).

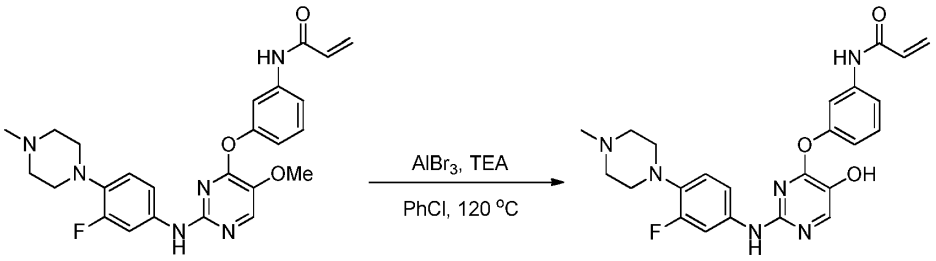
Etapa 4:



A una disolución del compuesto **4** (290 mg, 0.516 mmol) en metanol seco/DCM (3:5, 16 ml) se añadieron N-hidroxisuccinimida (89 mg, 0.775 mmol) y DCC (160 mg, 0.775 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se añadió una disolución del compuesto 5 (sintetizado por separado) en metanol seco/DCM (1:1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/ MeOH = de 50/1 a 15/1) para dar el producto **I-42** deseado (174 mg, rendimiento 44%, $M+H^+$= 1017.6).

Ejemplo 22

Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-hidroxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-23a)

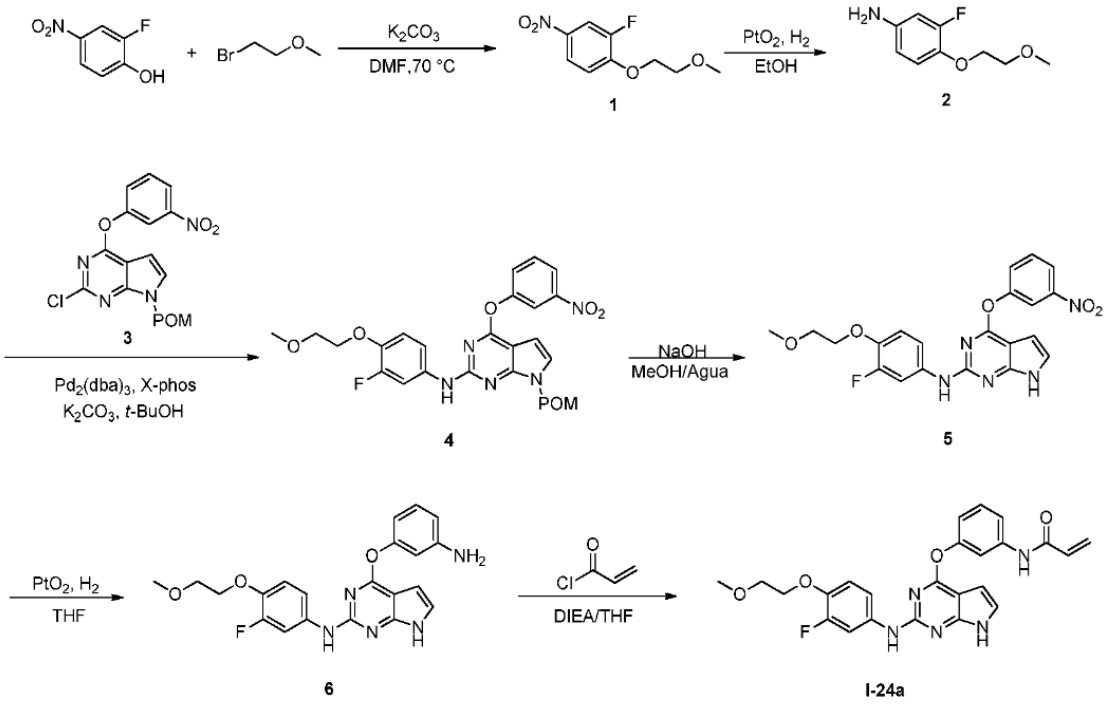



**I-2** **I-23a**

A una disolución de $AlBr_3$ (2.733 g) en clorobenceno (20 ml) se añadió gota a gota TEA (0.434 g, 4.8 mmol). Después se añadió el compuesto **I-2** (0.518 g). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4.5 h. Después se añadió MeOH (10 ml) para inactivar la reacción. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 15/1 como fase móvil) para dar el producto deseado **I-23a** (0.07 g, 13.88%, M+H+=465.5).

Ejemplo 23

Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-24a)




Síntesis de 2-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (1)

Una mezcla de 2-fluoro-4-nitrofenol (7.940 g, 50.57 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (7.656 g, 55.09 mmol), $K_2CO_3$ (13.880 g, 100.57 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 70-75 durante 3 h hasta que la TLC (DCM/MeOH = 50/1 como fase móvil) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en agua helada (180 ml). El precipitado amarillo se recogió, se lavó con agua (100 ml) y se secó con vacío durante 5 horas para dar el 2-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno **1** (10.33 g, 95.81%).

Síntesis de 3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)anilina (2)

Una mezcla de **1** (5.15 g, 23.93 mmol) y $PtO_2$ (0.143 g, 0.63 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente con un balón de hidrógeno durante la noche. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con EtOH. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **2** (4 g, 91%, $M+H^+$=186.5) sin más purificación.

Síntesis de pivalato de (2-(3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (4)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (4.432 g, 23.95 mmol), compuesto **3** (9.752 g, 24 mmol), $K_2CO_3$ (6.659 g, 48.25 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.027 g, 1.12 mol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1.121 g, 2.36 mmol) y t-BuOH (50 ml) a un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de reacción durante 3-4 h, la TLC (DCM/MeOH = 10/1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo = de 50% a 100% como fase móvil) para dar el compuesto **4** (9.61 g, 72.39%, $M+H^+$ = 554.5) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

Síntesis de N-(3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (5)

En un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó el compuesto **4** (9.608 g, 17.36 mmol) y MeOH (60 ml). Después de que el compuesto **4** se disolviera completamente, la disolución se enfrió a ~10 °C con un baño de hielo. Se añadió lentamente disolución acuosa de NaOH (2.5 M, 20 ml) en el matraz mientras se mantenía la temperatura alrededor de 16°C durante la adición. La mezcla se continuó agitando durante otras 2 h a esta temperatura. Se añadió lentamente agua (150 ml) al matraz a lo largo de 45 min manteniendo la temperatura por debajo de 20°C durante la adición del agua. El precipitado se recogió, se lavó con agua (50 ml) y se secó con vacío para dar el producto **5** deseado (4.232 g, 55%, $M+H^+$= 440.6), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 4-(3-aminofenoxi)-N-(3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (6)

Una mezcla del compuesto **5** (4.232 g, 9.6 mmol) y $PtO_2$ (0.101 g, 0.45 mmol) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente con un balón de hidrógeno durante la noche. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto **6** deseado (3.35

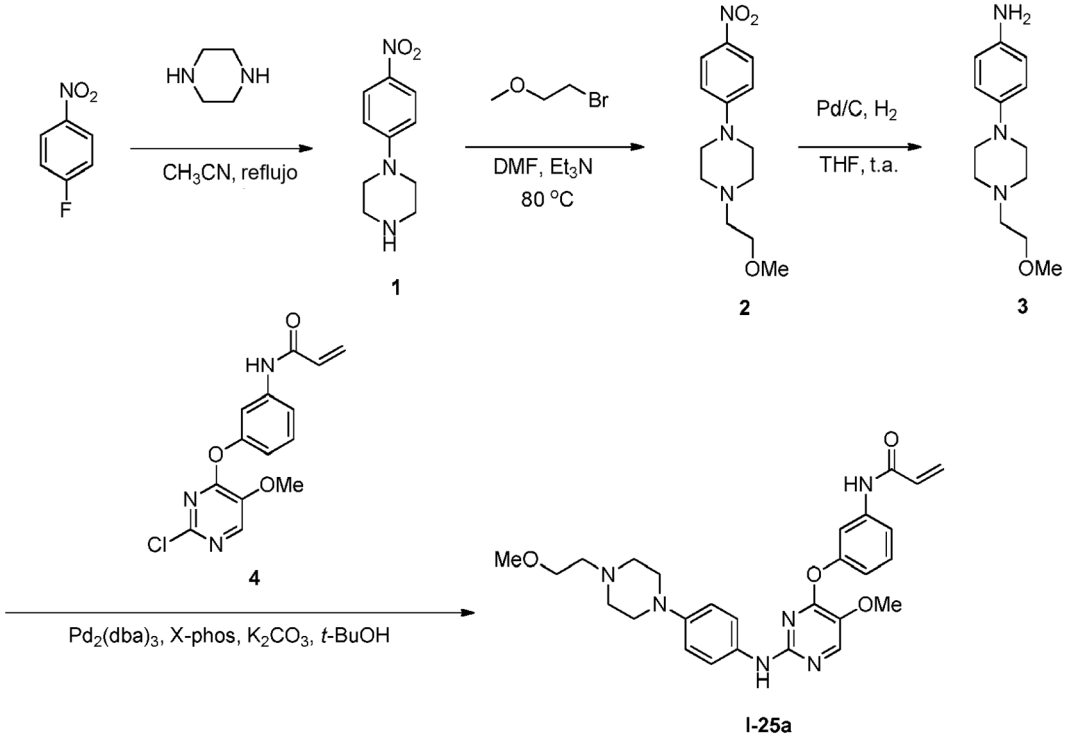
g, 85%, M+H$^+$ = 410.5) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-24a)

A una disolución del compuesto **6** (2.05 g, 4 mmol) y DIEA (1.341 g, 10.4 mmol) en THF (50 ml) a 0°C, se añadió lentamente cloruro de acriloilo (0.434 g, 4.8 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. Se añadieron disolución acuosa de NaOH (1 M, 4 ml) y agua (20 ml) para inactivar la reacción. La mezcla resultante se continuó agitando durante otros 10 min. La fase superior de THF se separó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo de 50% a 100% como fase móvil) para dar el compuesto **I-24a** (1.420 g, 76.67%, M+H$^+$ = 464.6) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 24

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-25a)




Síntesis de 1-(4-nitrofenil)piperazina (1)

Una mezcla de 4-nitrofluorobenceno (70.7 g), piperazina (49.8 g) y acetonitrilo (400 ml) se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se siguió por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se hizo básica con disolución de $K_2CO_3$ (500 ml), y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida para dar la 1-(4-nitrofenil)piperazina **2** (88.4 g, 85.1%, m+H$^+$= 208.5) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 1-(-2-metoxietil)-4-(4-nitrofenil)piperazina (2)

A una disolución de 1-bromo-2-metoxietano (60.5 g) y **1** (78.5 g) en DMF (400 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (65.6 g). La mezcla después se calentó a 80ºC y se agitó durante 4.5 h. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (1 litro). El precipitado amarillo se recogió y se disolvió con acetato de etilo. La disolución se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se volvió a disolver con acetato de etilo (300 ml), y después se añadió éter de petróleo (250 ml). Se separó el precipitado resultante (presión reducida). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado **2** (65.4 g, 65.1%, M+H$^+$= 266.6) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina (3)

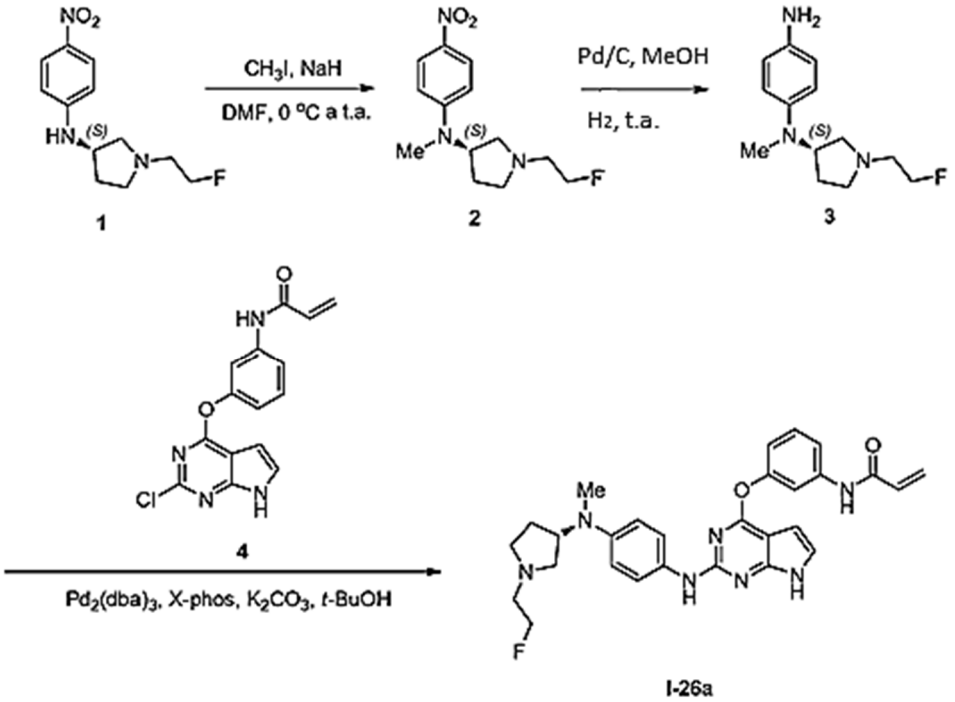
Una disolución del compuesto **2** (63.4 g) y Pd/C (4.634 g, al 10% activado sobre carbón) en THF (500 ml) se agitó a temperatura ambiente con balón de hidrógeno durante toda la noche. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **3** (54.0 g, 96.0%, M+H$^+$= 236,6) sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-25a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.835 g), compuesto **4** (1.1 g), $K_2CO_3$ (0.964 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.164 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.157 g) y t-BuOH (20 ml) a un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de reacción durante 3-4 h, la TLC (DCM/MeOH = 10/1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna (EtOAc: EtOH = 20:1 como fase móvil) para dar **I-25a** (0.923 g, 98.37%, $M+H^+$= 505.6) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 25

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-26a)




Síntesis de (*S*)-1-(2-fluoroetil)-N-metil-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

A una disolución del compuesto **1** (véase la sección previa del compuesto intermedio *S*-1, 2,572 g) en DMF (28 ml) a 0°C se añadió secuencialmente NaH (0.35 g, dispersión en aceite mineral al 80%) y $CH_3I$ (1.65 g). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre $Na_2SO_4$. El disolvente orgánico se separó a presión reducida para dar el producto bruto **2** (2.501 g, 91.1%, $M+H^+$= 268.5), que se usó directamente sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-$N^1$-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)-il-metilbenceno-1,4-diamina (3)

Una mezcla de **2** (2.501 g) y Pd/C (0.495 g, al 10% activado sobre carbón) en MeOH (39 ml) se agitó a temperatura ambiente con balón de hidrógeno durante 4.5 h. En este punto, la TLC mostraba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar un aceite oscuro. El residuo de aceite se volvió a disolver en acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua y se secó sobre $Na_2SO_4$. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para dar el compuesto bruto **3** (1.4 g, 63.1 %, $M+H^+$= 238.5), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

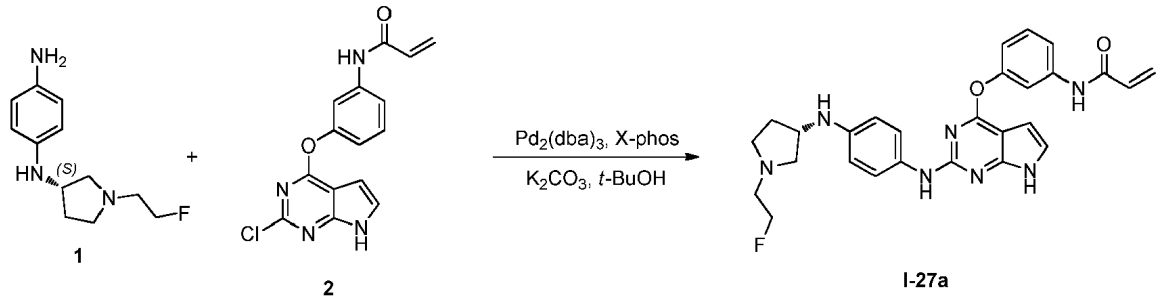
Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-26a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (1.401 g), compuesto **4** (1.985 g), $K_2CO_3$ (1.460 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.65 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.65 g) y t-BuOH (32 ml) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$ durante 3-4 h. En este punto, la TLC (DCM/MeOH = 10/1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se dejó

enfriar a 40~50°C y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, el cual se purificó más por cromatografía en columna para dar **I-26a** (415 mg, 13.16%, $M+H^+$= 516.6).

Ejemplo 26

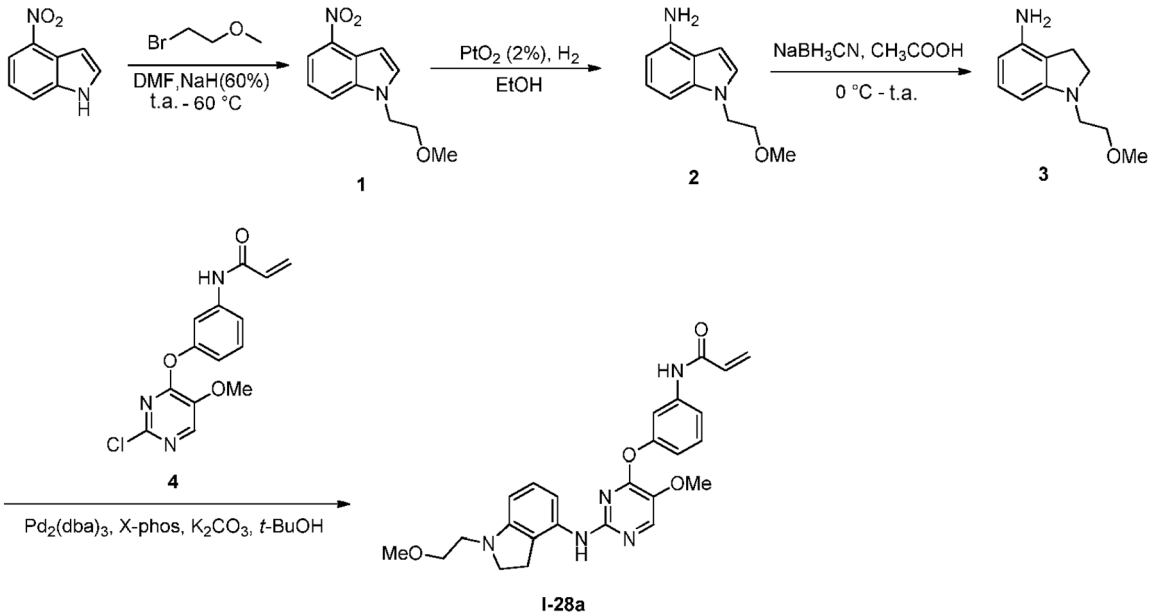
Síntesis de (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-acrilamida (I-27a)




Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (véase la sección previa del compuesto intermedio *S*-1, 1.010 g), compuesto **2** (1.415 g), $K_2CO_3$ (1.30 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.602 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.601 g) y t-BuOH (28 ml) a un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$ durante 3-4 h. En este puno, la TLC (DCM/ MeOH = 10/1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar **I-27a** (400 mg, 17.81%, $M+H^+$= 502.6) en forma de un sólido gris.

Ejemplo 27

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)indolin-4-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-28a)




Síntesis de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-indol (1)

A una disolución de 4-nitro-1H-indol (5.1 g, 30.77 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (5.134 g, 37 mmol) en DMF (30 ml), se añadió en porciones NaH (1.610 g, dispersión en aceite mineral al 80%, 40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h hasta que la TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 6:1 como fase móvil) indicaba que se había completado la reacción. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml ×4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo de 1/10 a 1/3 como fase móvil) para dar el compuesto **1** (4.778 g, 21.5 mmol, 69%) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1H-indol-4-amina (2)

Una mezcla de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-indol **1** (4.778 g, 21 mmol) y $PtO_2$ (0.091 g, 0.40 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó a temperatura ambiente con balón de hidrógeno durante la noche. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con EtOH. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **2** (3.67 g, 91%, $M+H^+$=191.2), que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

Síntesis de 1-(2-metoxietil)indolin-4-amina (3)

A una disolución de 1-(2-metoxietil)-1H-indol-4-amina **2** (1.590 g, 7.16 mmol) en $CH_3COOH$ (10 ml) a 0°C se añadió $NaBH_3CN$ (1.286 g, 20.74 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 3 h hasta que la TLC (éter de petróleo/ acetato de etilo = 1/2 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. Después de eliminar el disolvente, el residuo se hizo básico con disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo de 1/3 a 3/1 como fase móvil) para dar el compuesto **3** (0.96 g, 4.37 mmol, 61%, $M+H^+$=193.5) en forma de un sólido amarillo.

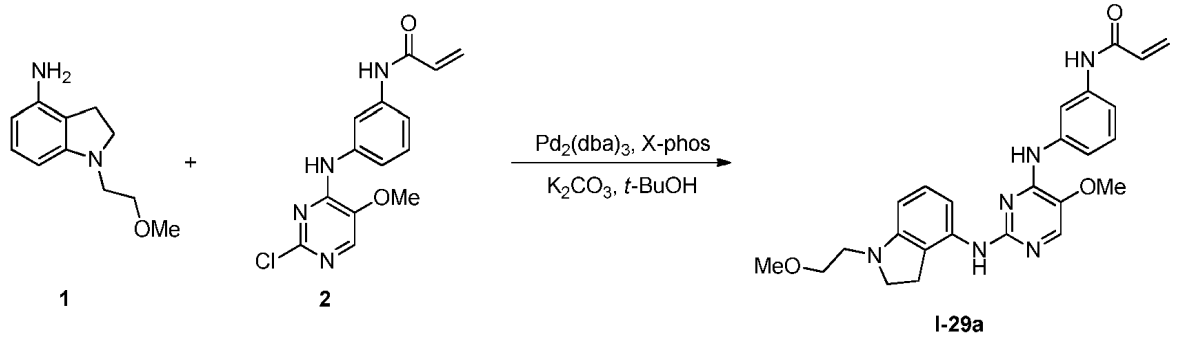
Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)indolin-4-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-28a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.430 g, 2.24 mmol), compuesto **4** (0.936 g, 3.063 mmol), $K_2CO_3$ (0.660 g, 4.783 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.270 g, 0.295 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.243 mg, 0.512 mmol) y t-BuOH (30 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5-7 h, la TLC (acetato de etilo:éter de petróleo:TEA = 1:1:0.1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo de 50% a 100% como fase móvil) para dar **I-28a** (773 mg, 79.89%, $M+H^+$ = 462.5) en forma de un sólido blanco.

RMN $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H).

Ejemplo 28

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)indolin-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (I-29a)

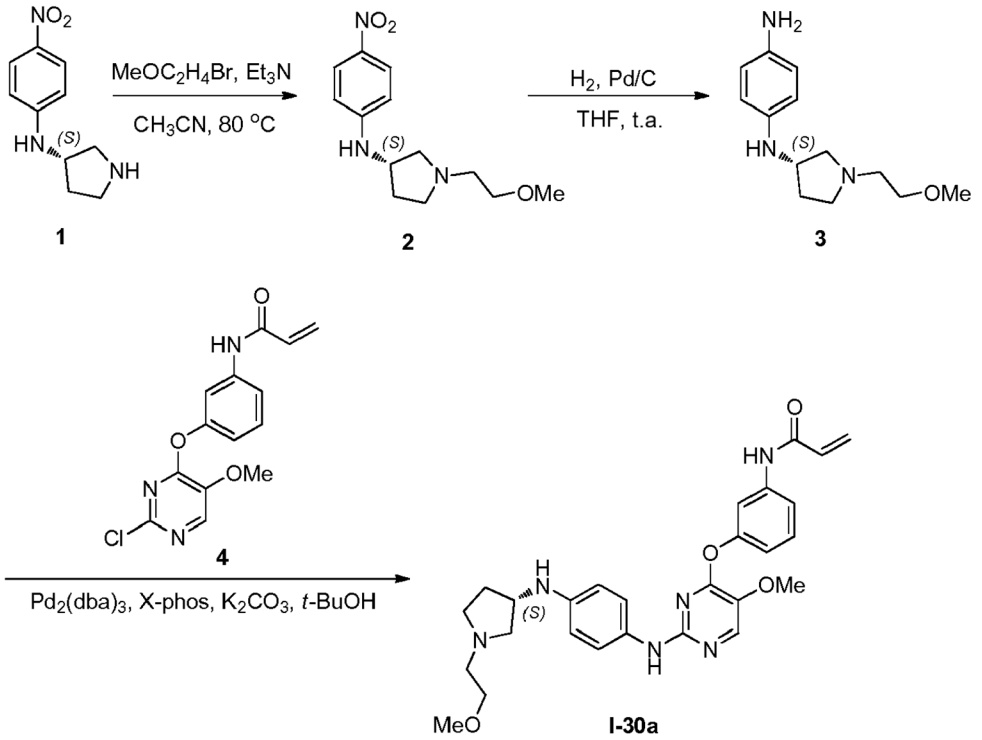



Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (0.403 g, 2.099 mmol), compuesto **2** (0.880 g, 2.890 mmol), $K_2CO_3$ (0.643 g, 4.659 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.233 g, 0.255 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.243 mg, 0.512 mmol) y t-BuOH (30 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5~7 h, la TLC (acetato de etilo:éter de petróleo:TEA = 1:1:0.1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40-50 °C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo de 50% a 100% como fase móvil) para dar **I-29a** (646 mg, 62.7%, $M+H^+$ = 461.5) en forma de un sólido blanco.

RMN $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.0 Hz, H), 7.26 (dt, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 3H), 7.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.32 - 6.19 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H).

Ejemplo 29

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-30a)




Síntesis de (*S*)-1-(2-metoxietil)-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

Al compuesto **1** (10 g) en MeCN (70 ml) se añadió $Et_3N$ (6.5 g) y éter de 2-bromoetilo y metilo (6.5 g). La reacción se agitó a 80°C durante 28 h. Una vez completada la reacción, el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo, y se añadió una pequeña cantidad de disolución acuosa saturada de $K_2CO_3$. Después de agitar durante unos minutos, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$, La disolución se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado **2** (6.213 g, 48%, $M+H^+$ = 266.5) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de (*S*)-$N^1$-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina (3)

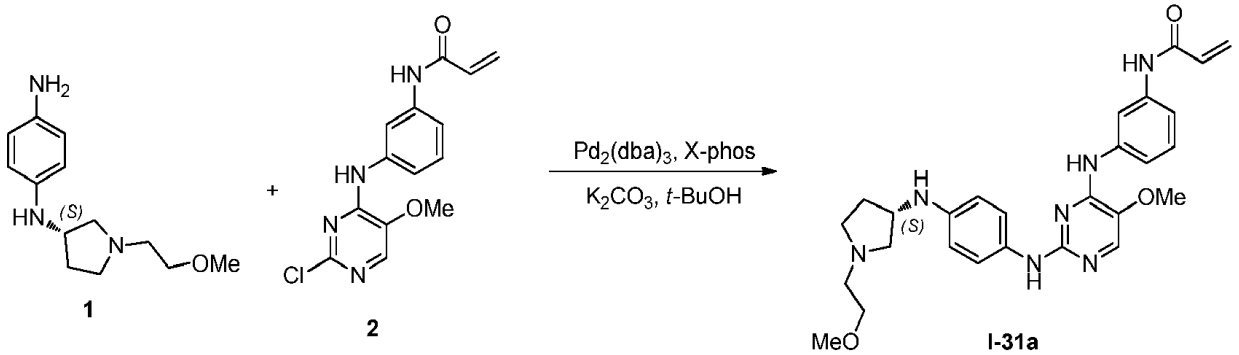
Una disolución del compuesto **2** (6.213 g) y Pd/C (0.584 g, al 10% activado sobre carbón) en THF (50 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® La capa de Celite se lavó con MeOH. Las capas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **3** (4.8 g, 87.3%, $M+H^+$= 236.5) sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-30a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.786 g), compuesto **4** (1.083 g), $K_2CO_3$ (1.154 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.117 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.120 g) y t-BuOH (20 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 6 h, la TLC (DCM: MeOH = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:MeOH = 9:1 como fase móvil) para dar **I-30a** (1.2 g, 72.56%, $M+H^+$ = 505.6).

Ejemplo 30

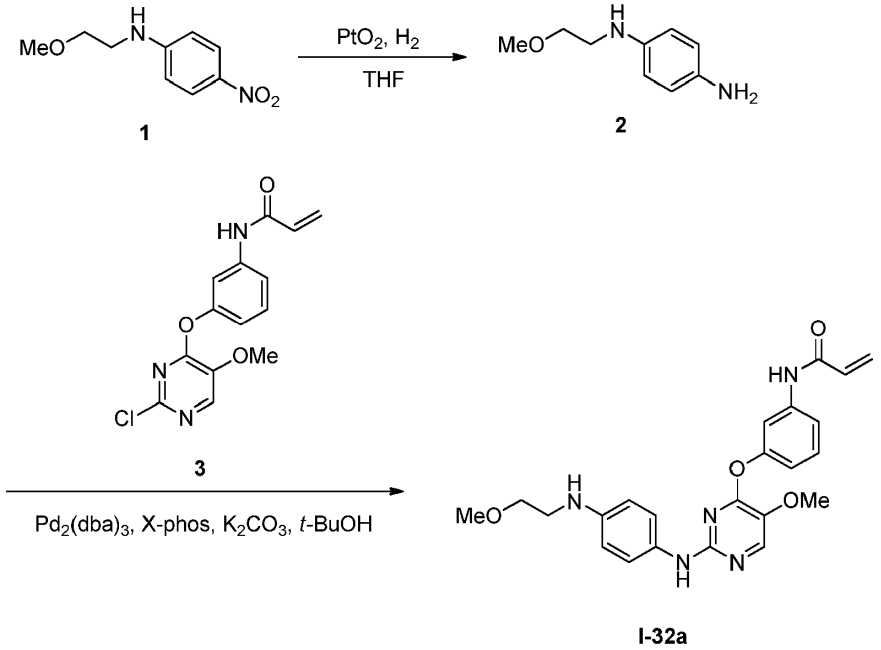
Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (I-31a)




Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (0.789 g), compuesto **2** (1.041 g), $K_2CO_3$ (0.686 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.148 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.156 g) y t-BuOH (30 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 18 h, la TLC (DCM: MeOH = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:MeOH = 10:1 como fase móvil) para dar **I-31a** (0.2 g, 12%, $M+H^+$ = 504.6).

Ejemplo 31

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(2-metoxietilamino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-32a)




Síntesis de $N^1$-(2-metoxietil)benceno-1,4-diamina (2)

Una mezcla de compuesto **1** (1.496 g) y $PtO_2$ (0.060 g) en THF (15 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo. Las capas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **2** (1.201 g, 94.43% M+H+= 236.5) sin más purificación.

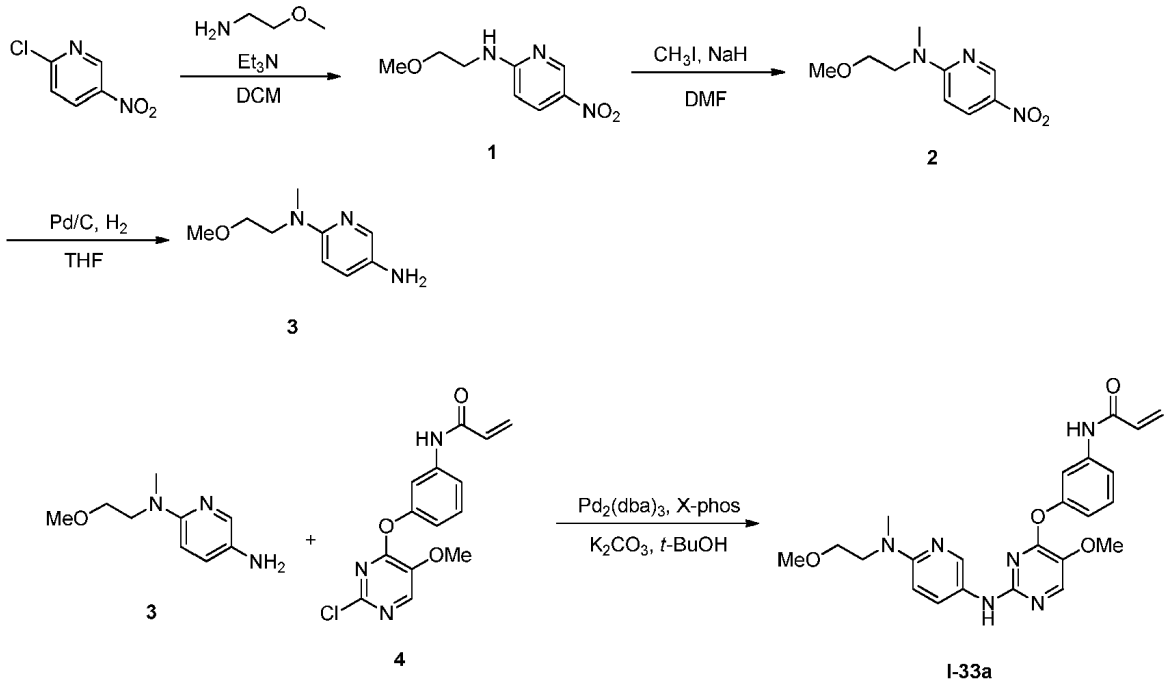
Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(2-metoxietilamino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-32a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (0.532 g), compuesto **3** (0.925 g), $K_2CO_3$ (0.931 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.145 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.150 g) y t-BuOH (10 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 2 h, la TLC (DCM: MeOH = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: MeOH = 10:1 como fase móvil) para dar **I-32a** (0.672 g, 48.2%, $M+H^+$ = 436.2).

RMN $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (dd, *J* = 16.9, 1.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H).

Ejemplo 32

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-33a)




Síntesis de N-(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina (1)

Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (1.578 g), 2-metoxietilamina (1.522 g) y $Et_3N$ (2.070 g) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después la mezcla se calentó y se agitó a temperatura de reflujo durante otras 2 h. Se añadió $CH_3CN$ (5 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua, y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar compuesto deseado **1** (1.868 g, 95%, $M+H^+$ = 198.2).

Síntesis de N-(2-metoxietil)-N-metil-5-nitropiridin-2-amina (2)

A una disolución del compuesto **1** (1.648 g) en DMF (15 ml) con baño de hielo-agua se añadieron secuencialmente NaH (0.302 g, dispersión en aceite mineral al 80%) y $CH_3I$ (1.418 g). Después la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante **2** (2.0 g, $M+H^+$= 212.2) se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de $N^2$-(2-metoxietil)-$N^2$-metilpiridina-2,5-diamina (3)

Una disolución del compuesto **2** (2.0 g) y Pd/C (0.300 g, 10% activado sobre carbón) en THF (20 ml) se hidrogenó a 40°C durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **3** (1.687 g, 98%, $M+H^+$=182.3) sin más purificación.

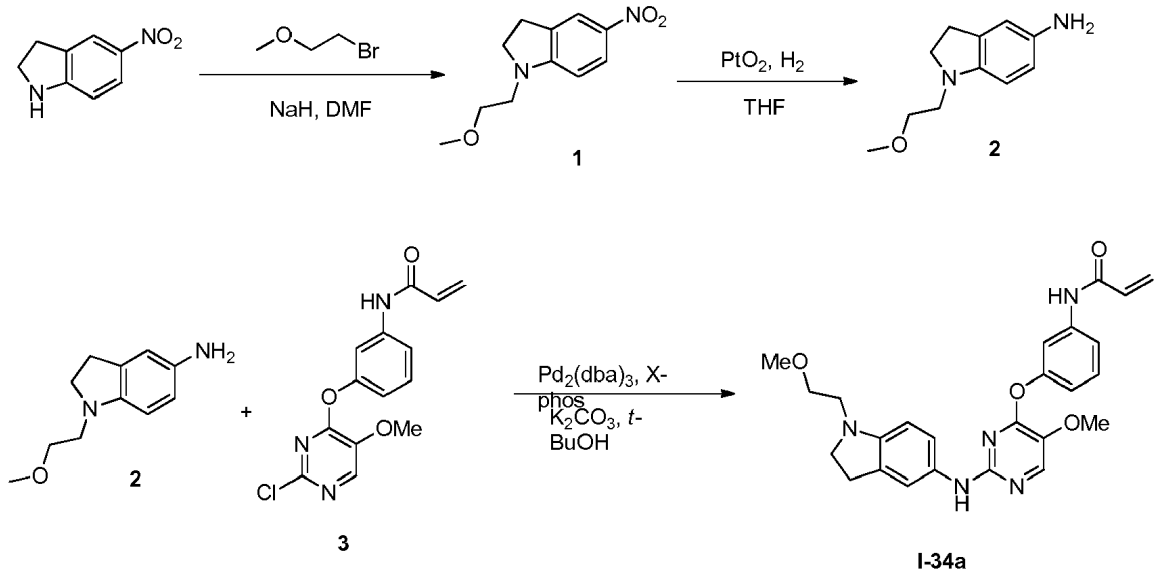
**Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-33a)**

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (1.687 g), compuesto **4** (2.827 g), $K_2CO_3$ (2.570 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.6 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.6 g) y t-BuOH (60 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 3 h, la TLC (acetato de etilo:EtOH = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de

etilo como fase móvil) para dar **I-33a** (2.591 g, 62.4%, M+H$^+$ = 451.5).

Ejemplo 33

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)indolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-34a)




Síntesis de 1-(2-metoxietil)-5-nitroindolina (1)

A una disolución de 5-nitroindolina (5.718 g) en DMF (60 ml) a 0°C se añadieron secuencialmente NaH (1.348 g, dispersión en aceite mineral al 60%) y 1-bromo-2-metoxietano (5.368 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó otras 3 h. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. El precipitado se recogió y se volvió a disolver en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado **1** (7.292 g, 94%, M+H$^+$= 223.3) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 1-(2-metoxietil)indolin-5-amina (2)

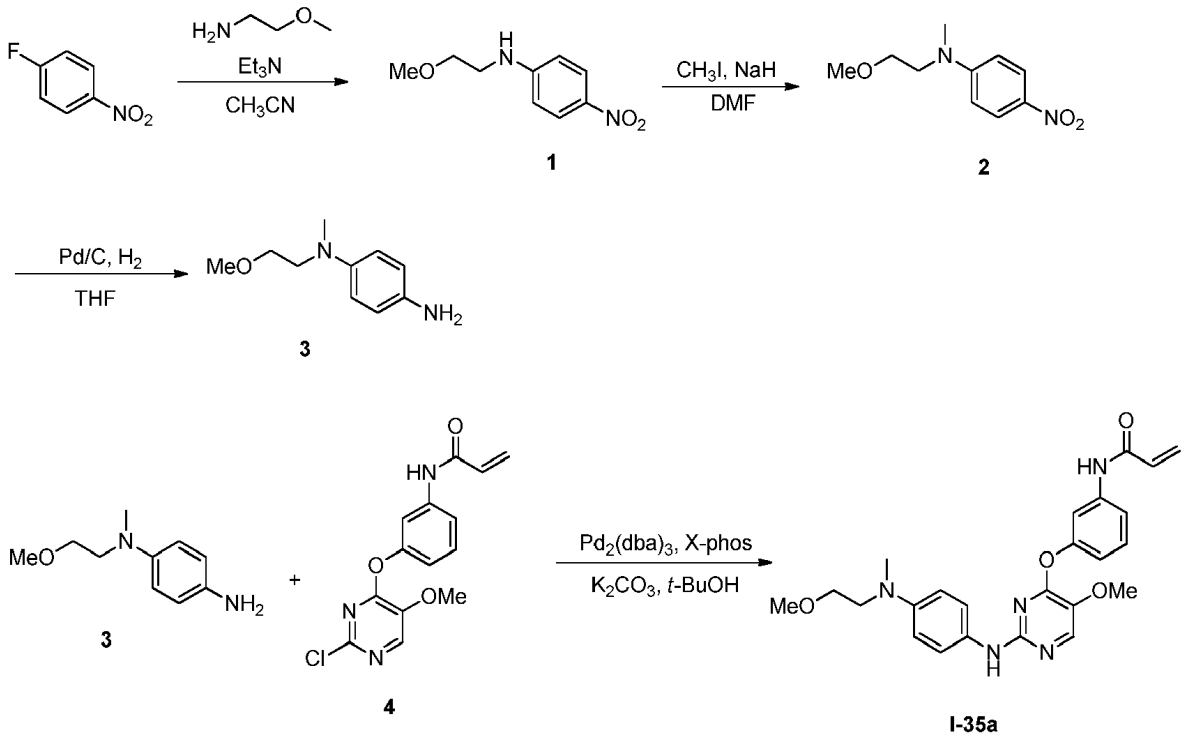
Una disolución del compuesto **1** (7.272 g) y $PtO_2$ (0.202 g) en THF (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **2** (6.247 g, 99.3%, M+H$^+$= 193.5) que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)indolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-34a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (1.059 g), compuesto **3** (1.813 g), $K_2CO_3$ (1.037 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.146 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.152 g) y t-BuOH (50 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3 como fase móvil) para dar el producto deseado **I-34a** (1.368 g, 53.9%, M+H$^+$ = 462.6).

Ejemplo 34

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-35a)




Síntesis de N-(2-metoxietil)-4-nitroanilina (1)

Una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenceno (2.820 g), 2-metoxietilamina (3.00 g) y $Et_3N$ (4.04 g) en $CH_3CN$ (20 ml) se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se inactivó con agua, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y después se concentraron a presión reducida para dar el compuesto deseado **1** (3.9 g, 99%, $M+H^+$= 197.3), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(2-metoxietil)-N-metil-4-nitroanilina (2)

A una disolución del compuesto **1** (1.047 g) en DMF (15 ml) con baño de hielo-agua se añadieron secuencialmente NaH (0.200 g) y $CH_3I$ (0.906 g). Después la mezcla resultante se agitó a 0°C 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante **2** (1.0 g, 89%, $M+H^+$ = 211.3) se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de $N^1$-(2-metoxietil)-$N^1$-metilbenceno-1,4-diamina (3)

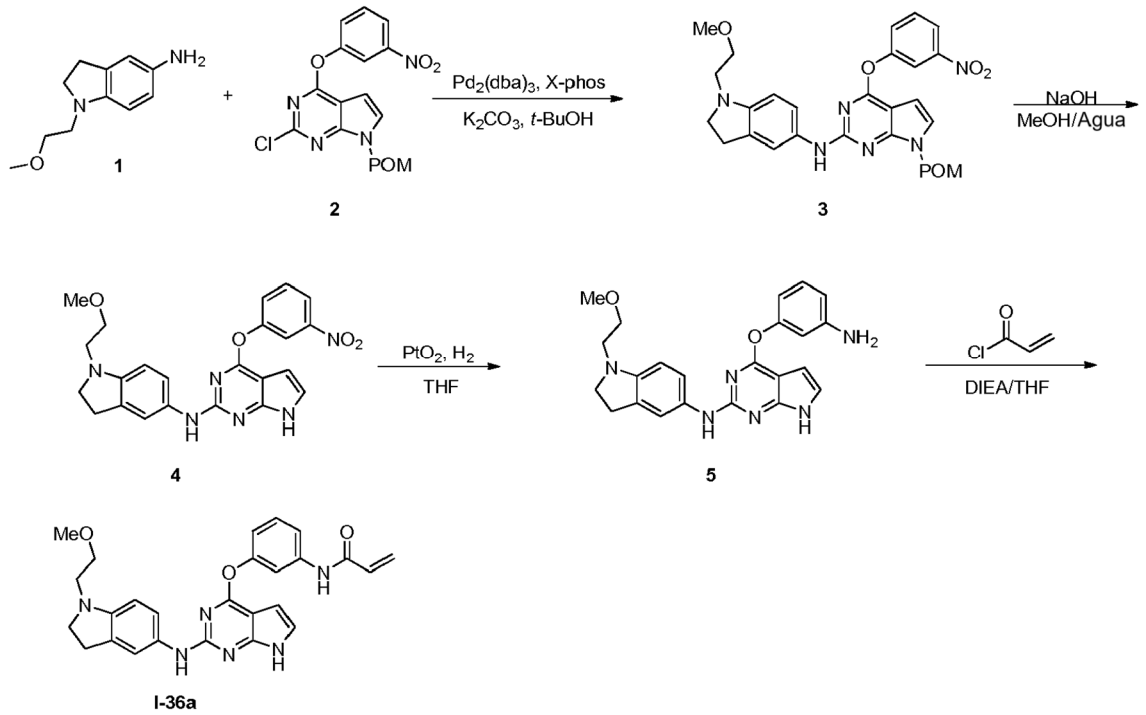
Una mezcla del compuesto **1** (1.0 g) y Pd/C (0.100 g, 10% activado sobre carbón) en THF (20 ml) se hidrogenó a 40°C durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **3** (1.058 g, $M+H^+$= 181.3) sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-35a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (1.058 g), compuesto **80** (4 g), $K_2CO_3$ (1.630 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.3 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.3 g) y t-BuOH (50 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (acetato de etilo:etanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo como fase móvil) para dar el producto deseado **I-35a** (1.8 g, 68.7%, $M+H^+$ = 450.6).

Ejemplo 35

Síntesis de N-(3-(2-(1-(2-metoxietil)indolin-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-36a)




Síntesis de pivalato de (2-(1-(2-metoxietil)indolin-5-ilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (3)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (0.7 g), compuesto **2** (1.780 g), $K_2CO_3$ (1.01 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.4 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.401 g) y t-BuOH (16 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 3.5 h, la TLC (acetato de etilo:etanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar compuesto **3** (0.7 g, 34.2%).

Síntesis de N-(1-(2-metoxietil)indolin-5-il)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (4)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **3** (700 mg), MeOH (6 ml) y THF (1 ml). Cuando el compuesto **3** se había disuelto completamente, la mezcla de reacción se enfrió a ~10°C con un baño de hielo. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 2 ml) al matraz lentamente, manteniendo la temperatura a ~16°C a lo largo de la adición. La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura y después se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **4** (320 mg, 57.4%, $M+H^+$= 447.6).

Síntesis de 4-(3-aminofenoxi)- N-(1-(2-metoxietil)indolin-5-il)-7H -pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (5)

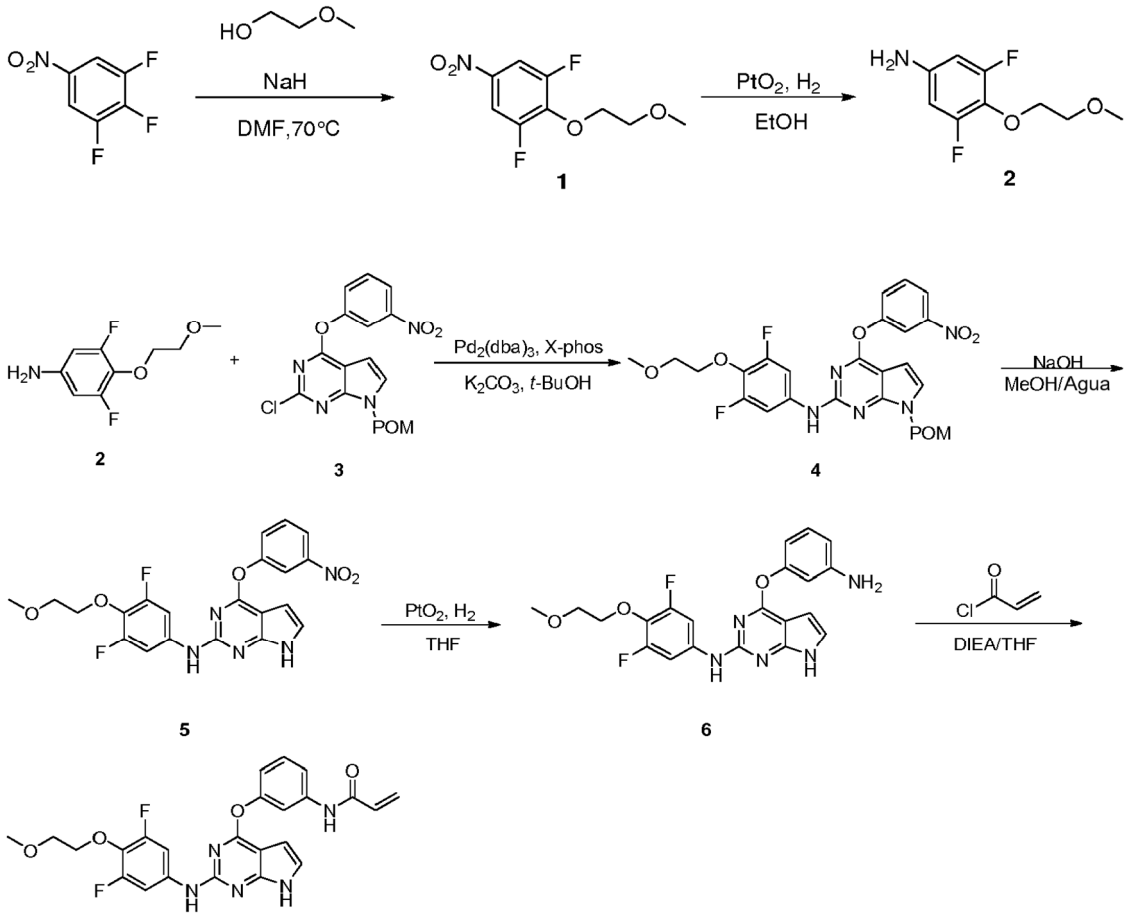
Una mezcla del compuesto **4** (320 mg) y $PtO_2$ (8 mg) en THF (5 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado **5** (0.25 g, 83.75%).

Síntesis de N-(3-(2-(1-(2-metoxietil)indolin-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-36a)

A una mezcla de compuesto **5** (0.25 g) y DIEA (125 mg) en THF (4 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (82 mg) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se añadió disolución de NaOH (1 M, 2 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se agitó durante 30 min, y después se diluyó con agua (30 ml) antes de extraerla con acetato de etilo (30 ml). Se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar **I-36a** (186 mg, 65.85%, M+H+=471.6).

Ejemplo 36

Síntesis de N-(3-(2-(3,5-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-37a)




Síntesis de 1,3-difluoro-2-(2-metoxietoxi)-5-mirobenbeceno (1)

A una disolución de 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenceno (2.625 g, 14 mmol) y 2-metoxietanol (1.3 g, 17 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH (0.815 g, 80% dispersión en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h hasta que la TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:6 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EA (40 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 1/7 a 1/3 como fase móvil) para dar **1** (2.609 g, 80%) en forma de un sólido amarillo oscuro.

Síntesis de 3,5-difluoro-4-(2-metoxietoxi)anilina (2)

Una mezcla del compuesto **1** (3.88 g) y $PtO_2$ (0.089 g) en EtOH (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **2** (2.7 g, 95%) sin más purificación.

Síntesis de pivalato de (2-(3,5-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (4)

Se añadieron secuencialmente a un matraz el compuesto **2** (2.7g, 13.3mmol), compuesto **3** (6.075 g, 15 mmol), $K_2CO_3$ (4.140 g, 30 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.064 g, 0.07 mol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.065 g, 0.14 mmol) y t-BuOH (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 3-4 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 50% a 100%) para dar el compuesto **4** (4.932 g, 65%) en forma de un sólido amarillo pálido.

Síntesis de N-(3,5-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (5)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **4** (4.932 g, 8.64 mmol) y MeOH (40 ml). Cuando el

compuesto **4** se había disuelto completamente, la disolución se enfrió a ~10°C con un baño de hielo. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 10 ml) al matraz lentamente, manteniendo la temperatura a ~16°C durante la adición. La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se añadió agua (100 ml) al matraz a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agitó continuamente durante 15 min. El precipitado se recogió, se lavó con agua (50 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto **5** (1.579 g, 40%).

Síntesis de 4-(3-aminofenoxi)-N-(3,5-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (6)

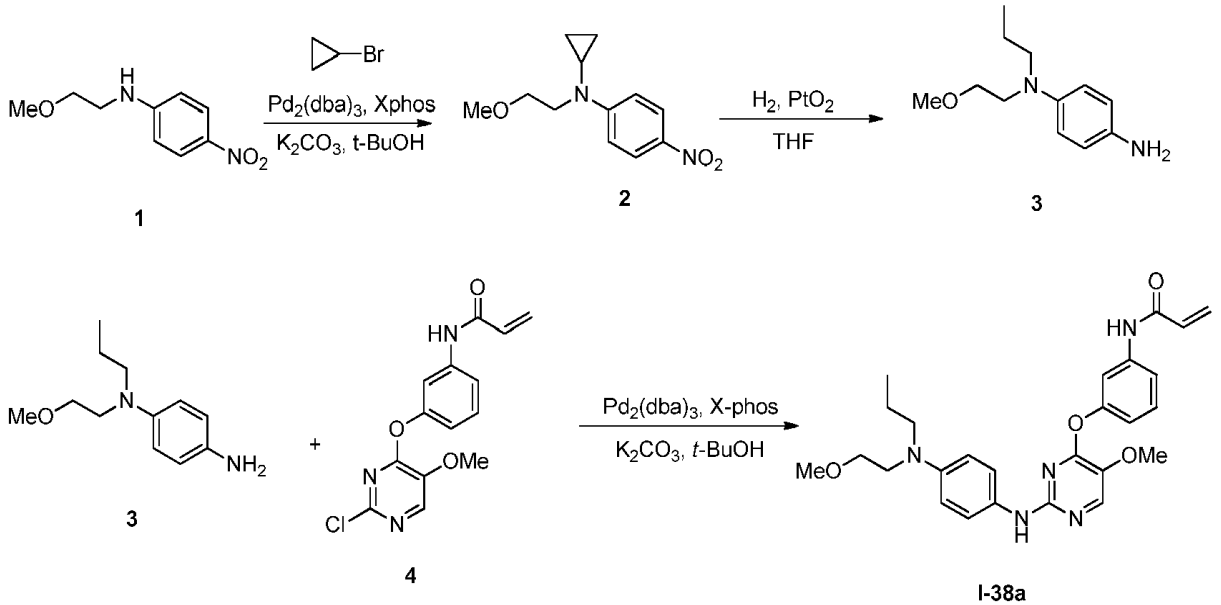
Una mezcla del compuesto **5** (1.579 g, 3.456 mmol) y $PtO_2$ (16 mg, 0.07 mmol) en THF (30 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron para dar el compuesto deseado **6** (1.401 g, 95%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de N-(3-(2-(3,5-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-37a)

A una disolución del compuesto **6** (1.401 g, 3.28 mmol) y DIEA (0.464 g, 3.6 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0.307 g, 3.4 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se añadieron disolución de NaOH (1 M, 3 ml) y agua (20 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se agitó durante 10 min adicionales, y la fase superior de THF se separó y evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 50% a 100% como fase móvil) para dar **I-37a** (1.090 g, 63%, $M+H^+$ = 482.2) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 37

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-((2-metoxietil)(propil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-38a)




Síntesis de N-ciclopropil-N-(2-metoxietil)-4-nitroanilina (2)

Una mezcla de compuesto **1** (1.001 g), bromuro de ciclopropilo (2.300 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.132 g), X-Phos (0.100 g) y carbonato potásico (1.070 g) en t-butanol (20 ml) se agitó en atmósfera de argón a reflujo durante la noche. La TLC indicaba que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto deseado **2** (700 mg, 58.13%).

Síntesis de $N^1$-(2-metoxietil)-$N^1$-propilbenceno-1,4-diamina (3)

Una mezcla del compuesto **2** (0.556 g) y $PtO_2$ (0.060 g) en THF (15 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **3** (0.55 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-((2-metoxietil)(propil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-38a)

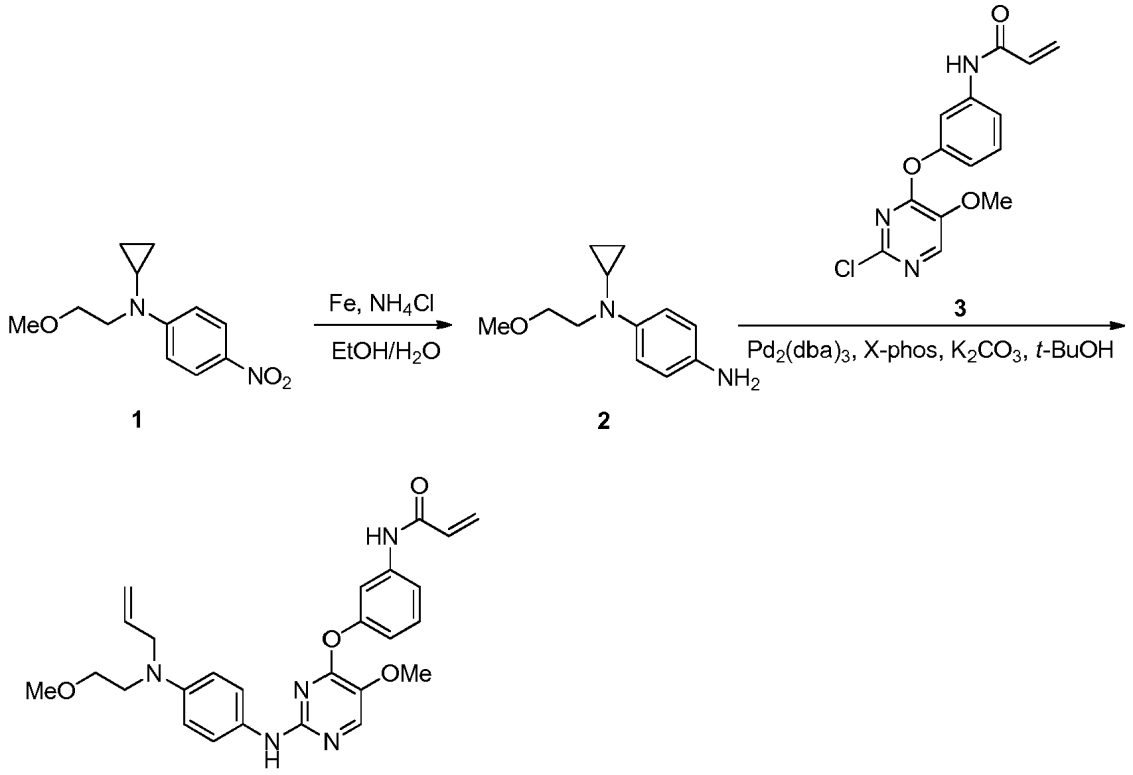
Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.550 g), compuesto **4** (0.571 g), $K_2CO_3$ (0.075 g),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.075 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.071 g) y t-BuOH (15 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 3 h, la TLC (acetato de etilo:etanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 50% a 100%) para dar compuesto **I-38a** (0.182 g, 21.2%, $M+H^+$=478.6).

RMN $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.96 ((dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 38

Síntesis de N-(3-(2-(4-(ciclopropil(2-metoxietil)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-39a)




Síntesis de $N^1$-ciclopropil-$N^1$-(2-metoxietil)benceno-1,4-diamina (2)

El compuesto **1** (0.580 g) en EtOH/$H_2O$ (24 ml, 17:7) se trató con hierro (0.62 g) seguido de cloruro amónico (2.092 g). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se hizo básico con $NaHCO_3$ (ac., 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto **2** (0.545 g que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(2-(4-(ciclopropil(2-metoxietil)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-39a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (0.5 g), compuesto **3** (0.745 g), $K_2CO_3$ (0.890 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.232 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.240 g) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 4 h, la TLC (acetato de etilo:etanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C y se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar compuesto **I-39a** (0.228 g, 17.4%, $M+H^+$=476.6).

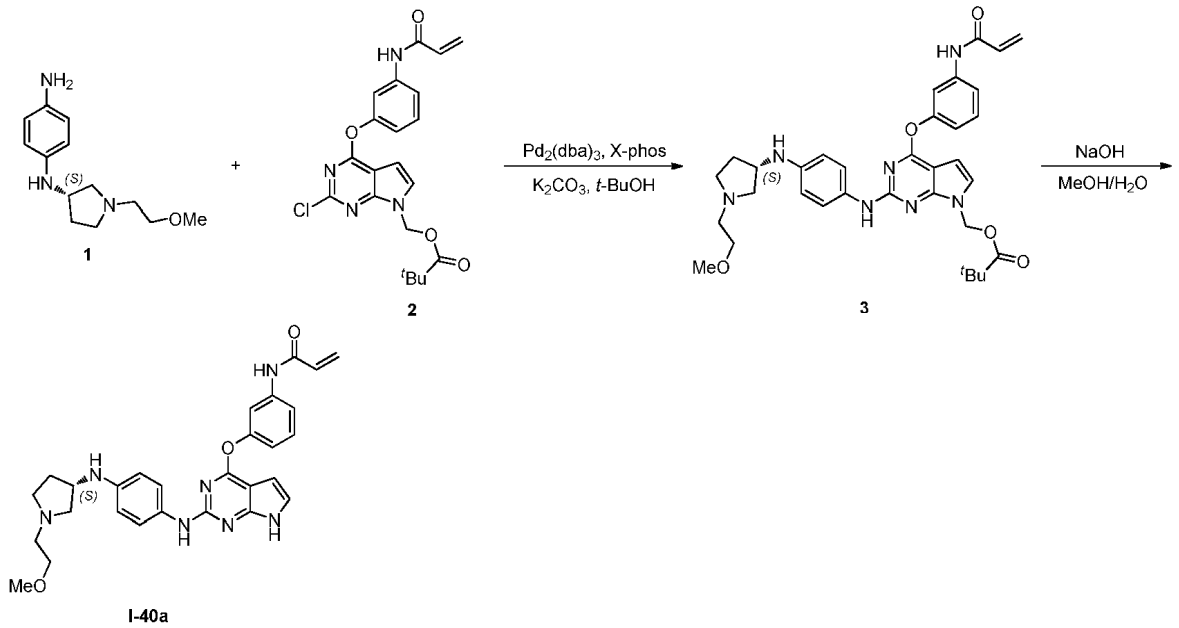
RMN $^1$H (500 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 26.8, 18.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 19.2, 9.1 Hz, 3H), 6.27 (d, *J* =

17.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 17.6, 7.7 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.47 - 3.32 (m, 4H), 3.25 (s, 3H).

RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO) δ 165.31 (s), 161.44 (s), 156.04 (s), 154.80 (s), 146.07 (s), 144.92 (s), 142.28 (s), 136.95 (s), 136.35 (s), 133.67 (s), 132.17 (s), 131.82 (s), 129.29 (s), 121.98 (s), 118.79 (s), 118.01 (s), 117.82 (s), 114.78 (s), 114.05 (s), 71.98 (s), 60.24 (s), 59.67 (s), 55.20 (s), 51.87 (s).

Ejemplo 39

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(l-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-40a)




Síntesis de pivalato de (*S*)-(4-(3-acrilamidofenoxi)-2-(4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (3)

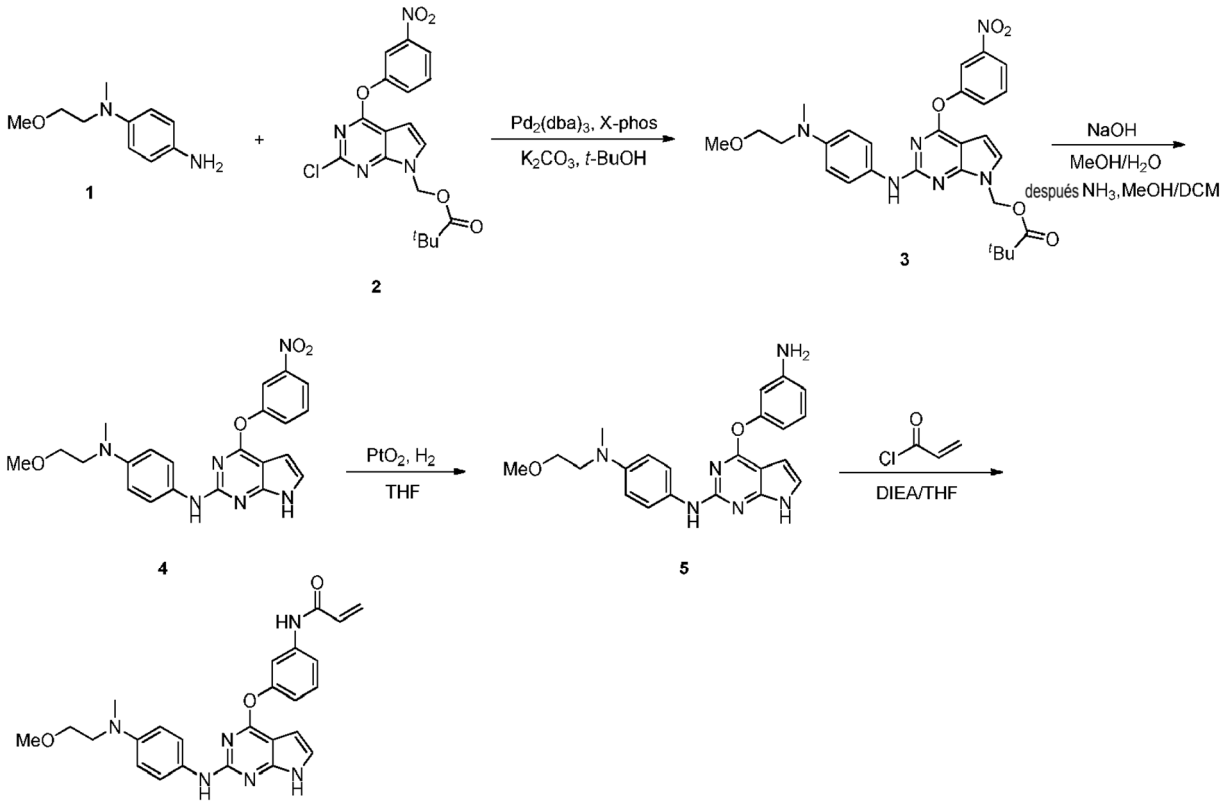
Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (1.008 g, 4.289 mmol), compuesto **2** (2.143 g, 5.007 mmol), $K_2CO_3$ (1.455 g, 10.543 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.432 g, 0.472 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.434 g, 0.992 mmol) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5-7 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, se concentró a presión reducida, y le siguió la adición de acetato de etilo (50 ml) y carbón activo (0.5 g). La mezcla se agitó durante 15 min y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **3** (1.723 g, 64%) en forma de un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(l-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-40a)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **3** (0.550 g, 0.877 mmol) y MeOH (20 ml). Después de que el compuesto **3** se disolviera completamente, la mezcla se enfrió a ~10°C con un baño de hielo. Después se añadió una disolución de NaOH (2.5 M, 2 ml) en el matraz lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 16°C durante la adición. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después se añadió agua (100 ml) lentamente al matraz a lo largo de 15 min (manteniendo la temperatura por debajo de 20°C). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo = de 10% a 100% como fase móvil) para dar **I-40a** (0.17 g, 29%, $M+H^+$ =514.5) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 40

Síntesis de N-(3-(2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-41a)




Síntesis de pivalato de (2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (3)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (3.0 g), compuesto **2** (7.1 g), $K_2CO_3$ (4.78 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.2 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1.2 g) y t-BuOH (100 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 3 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó más por cromatografía en columna para dar el compuesto **3** (6.010 g, 65.8%).

Síntesis de $N^1$-(2-metoxietil)-$N^1$-metil-$N^4$-(4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)benceno-1,4-diamina (4)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **3** (6.01 g) y MeOH (50 ml). Cuando el compuesto **3** se había disuelto completamente, la disolución se enfrió a ~10°C con un baño de hielo. Después se añadió lentamente disolución de NaOH (2.5 M, 10 ml) con la temperatura mantenida por debajo de 16°C durante la adición. La mezcla se agitó durante 2.5 h a esta temperatura. Se añadió lentamente agua (150 ml) al matraz a lo largo de 15 min con la temperatura mantenida por debajo de 20°C durante la adición. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml ×2). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se volvió a disolver en MeOH/DCM (1:1, 50 ml) y en la disolución resultante se burbujeó $NH_3$(g) a temperatura ambiente. Después de 7 h, la LC-MS indicaba que la reacción se había completado. El disolvente orgánico se separó a presión reducida para dar el compuesto **4** (4.5 g, 94.7%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de $N^1$-(4-(3-aminofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-$N^4$-(2-metoxietil)-$N^4$-metilbenceno-1,4-diamina (5)

Una mezcla del compuesto **4** (4.5 g) y $PtO_2$ (50 mg) en THF (52 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 44 h. La TLC y LC-MS indicaba que la reacción estaba incompleta debido a la conversión lenta de hidroxilamina a amina. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se trató con sistema de hierro/$NH_4Cl$ ac./EtOH durante 24 h. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado **5** (2.1 g, 50 %) en forma de un sólido blanco.

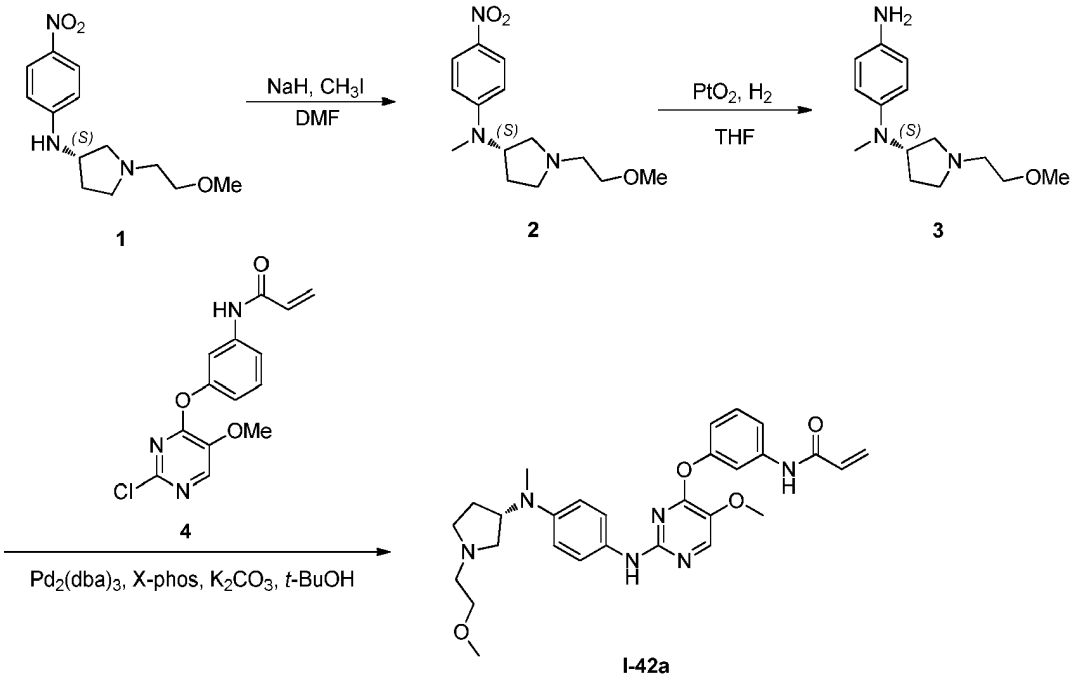
Síntesis de N-(3-(2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-41a)

A una disolución del compuesto **5** (2.1 g) y DIEA (1.01 g) en THF (30 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de acriloilo (0.810 g) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó durante 3 h a esta temperatura. Se añadieron disolución de NaOH (1 M, 3 ml) y agua (50 ml) para inactivar la reacción. La mezcla resultante se agitó durante otros 10 min, y

después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1 como fase móvil) para dar compuesto **I-41a** (0.605 g, 95.9%, $M+H^+$=459.5).

Ejemplo 41

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-((I-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-acrilamida (I-42a)




Síntesis de (*S*)-1-(2-metoxietil)-N-metil-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

A una disolución del compuesto **1** (2.7 g) en DMF (15 ml) a 0°C se añadieron secuencialmente NaH (0.611 g, dispersión en aceite mineral al 80%) y $CH_3I$ (1.5 g). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto **2** (2.3 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-$N^1$-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-$N^1$-metilbenceno-1,4-diamina (3)

Una mezcla de **2** (2.3 g) y $PtO_2$ (0.057 g) en THF (40 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 41 h. La TLC mostraba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto **3** (1.7 g) sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-((I-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-acrilamida (I-42a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.7 g), compuesto **4** (0.905 g), $K_2CO_3$ (0.838 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.275 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.271 g) y t-BuOH (15 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó más por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-42a** (0.66 g, 45.4%, $M+H^+$=519.6).

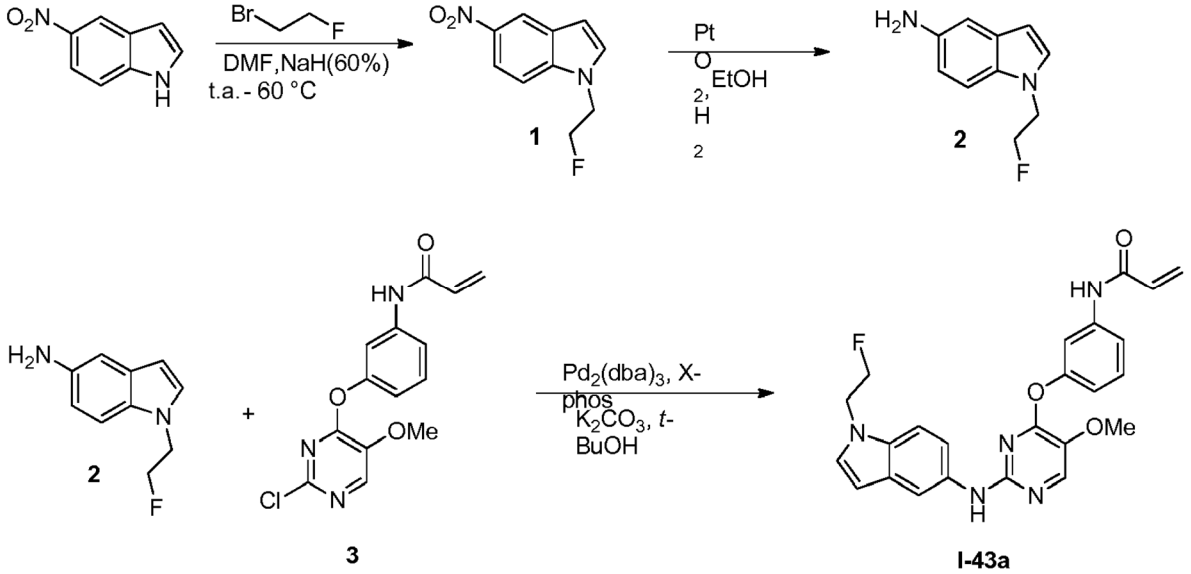
RMN $^1$H (500 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.09 - 6.85 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.45 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.71 (td, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (dt, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.33 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.57 (td, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 1H).

RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO) δ 165.32 (s), 161.43 (s), 155.90 (s), 154.78 (s), 147.40 (s), 145.98 (s), 142.28 (s), 136.44 (s), 133.57 (d, *J* = 18.4 Hz), 131.87 (s), 129.30 (s), 121.49 (s), 118.77 (s), 118.09 (s), 116.72 (s), 114.93 (s), 72.92 (s),

60.02 (s), 59.79 (s), 59.62 (s), 59.30 (s), 56.79 (s), 55.89 (s), 35.77 (s), 29.76 (s).

Ejemplo 42

Síntesis de N-(3-(2-(1-(2-fluoroetil)-1H-indol-5-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-43a)




Síntesis de 1-(2-fluoroetil)-5-nitro-1H-indol (1)

A una disolución de 5-nitro-1H-indol (1.618 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se añadieron secuencialmente NaH (0.805 g, dispersión en aceite mineral al60%) y 1-bromo-2-metoxietano (1.32 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h hasta que la TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (60 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 1/10 a 1/3 como fase móvil) para dar **1** (1.767 g, 8.5 mmol, 85%) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 1-(2-fluoroetil)-1H-indol-5-amina (2)

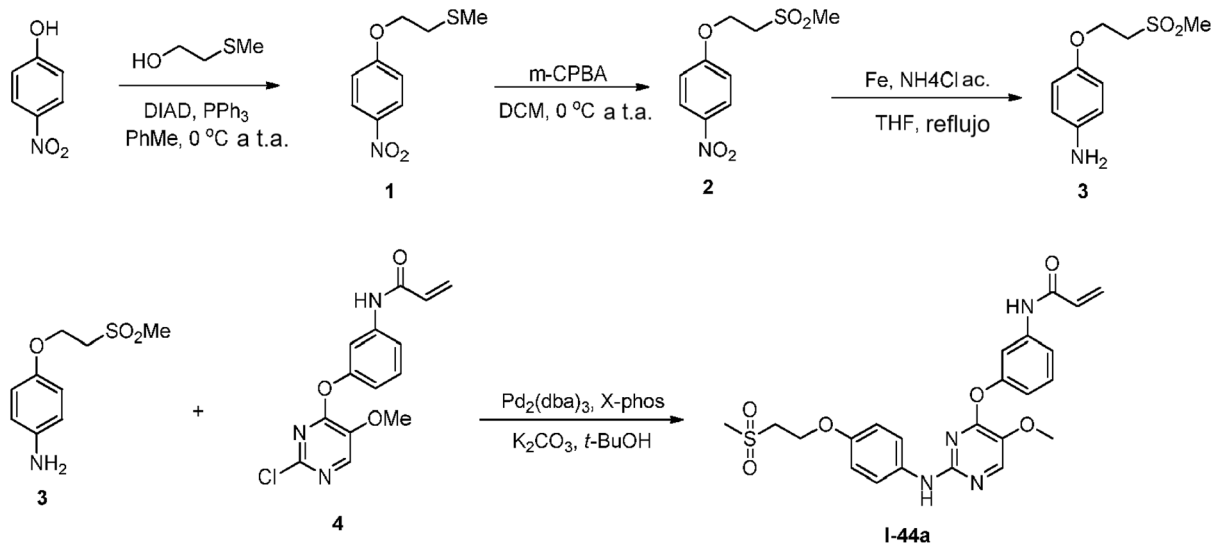
Una mezcla del compuesto **1** (1.767 g, 8.5 mmol) y $PtO_2$ (0.046 g, 0.20 mmol) en EtOH (40 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con una pequeña cantidad de etanol. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **2** (1.347 g, 89%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(2-(1-(2-fluoroetil)-1H-indol-5-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-43a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (0.877 g, 4.867 mmol), compuesto **3** (1.902 g, 6.327 mmol), $K_2CO_3$ (1.347 g, 9.743 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.455 g, 0.487 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.471 g, 0.974 mmol) y t-BuOH (30 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (EtOAc/éter de petróleo/TEA = 1:1:0.1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-43a** (1.66 g, 74%, $M+H^+$=448.6) en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 43

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-44a)




Síntesis de metil(2-(4-nitrofenoxi)etil)sulfano (1)

A una disolución de 4-nitrofenol (1.413 g), 2-(metiltio)etanol (0.948 g) y $PPh_3$ (3.216 g) en tolueno (30 ml) a 0°C se añadió lentamente DIAD (4 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 1:20 a 1:10 como fase móvil) para dar el compuesto **1** (1.879 g, 86.7%) en forma de un aceite amarillo.

Síntesis de 1-(2-(metilsulfonil)etoxi)-4-nitrobenceno (2)

Una disolución del compuesto **1** (1.490 g) en DCM (10 ml) a 0°C se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (2.511 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y después se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto **2** (4.542 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 4-(2-(metilsulfonil)etoxi)anilina (3)

Una disolución del compuesto **2** (4.542 g) en THF (50 ml) se trató con hierro (5.823 g) y disolución acuosa saturada de cloruro amónico (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto **3** (2.785 g), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

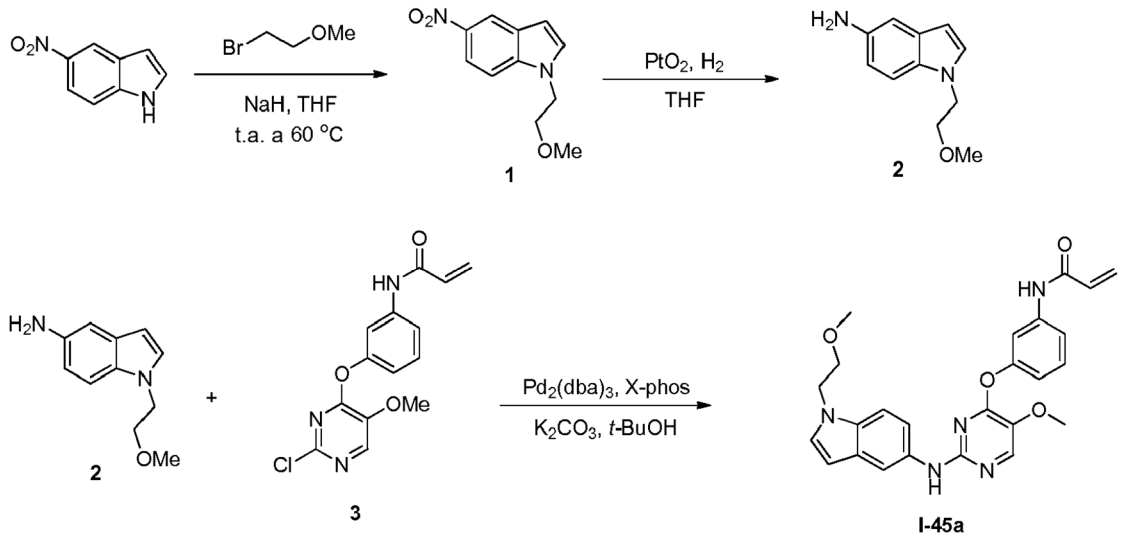
Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-44a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (2.304 g), compuesto **4** (2.270 g), $K_2CO_3$ (3.270 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.517 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.512 g) y t-BuOH (60 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 3.5 h, la TLC (EtOAc/éter de petróleo /TEA = 1:1:0.1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó más por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-44a** (1.8 g, 29.1%, $M+H^+$=485.5) en forma de un sólido amarillo.

RMN $^1$H (500 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).

Ejemplo 44

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-45a)




1-(2-Metoxietil)-5-nitro-1*H*-indol (1)

A una disolución de 5-nitro-1*H*-indol (1.620 g) y 1-bromo-2-metoxietano (1.412 g) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH (0.420 g, dispersión en aceite mineral al 80%). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. Se añadió otra porción de 1-bromo-2-metoxietano (0.301 g) y la mezcla se agitó continuamente a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo-agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto **1** (2.10 g, 95.45%) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-amina (2)

Una disolución del compuesto **1** (2.052 g) y $PtO_2$ (0.062 g) en THF (20 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto **2** (1.600 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-45a)

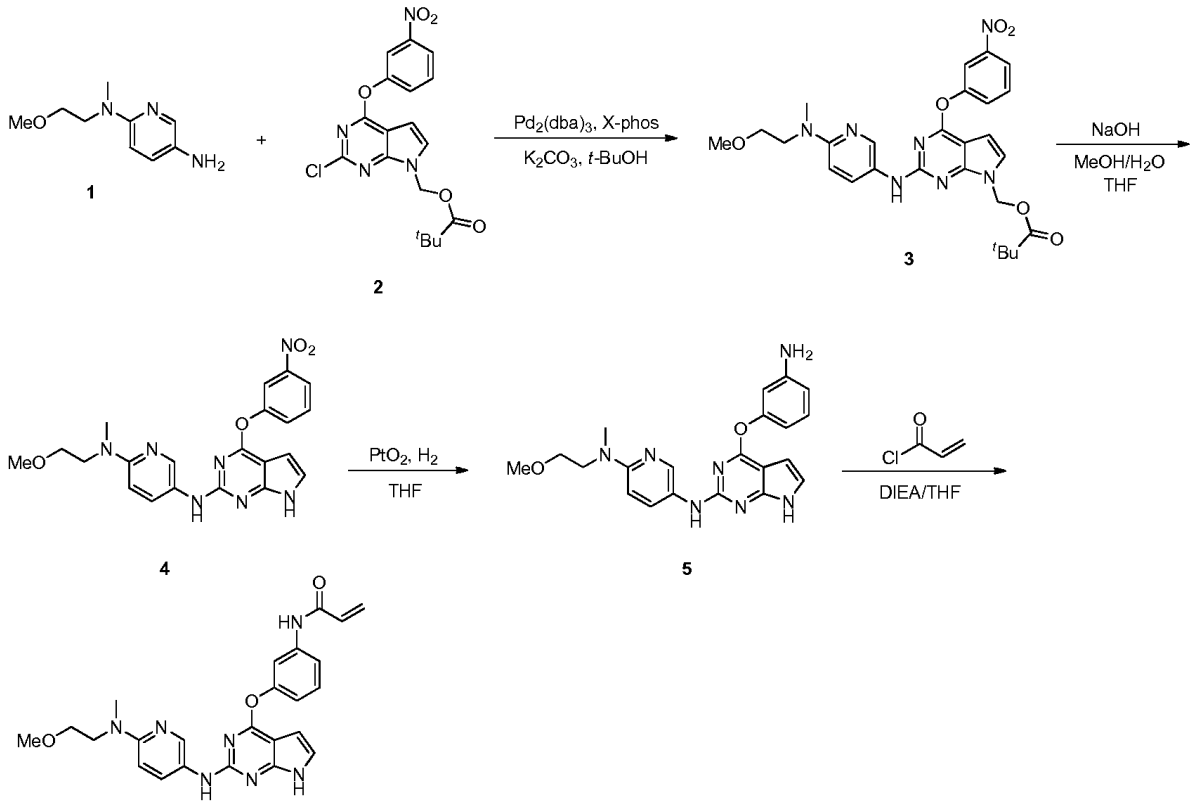
Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (1.001 g), compuesto **3** (1.624 g), $K_2CO_3$ (1.495 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.456g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.480 g) y t-BuOH (15 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 6 h, la TLC (EtOAc/éter de petróleo/TEA = 1:1:0.1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-45a** (1.5 g, 62.5%, $M+H^+$=460.5) en forma de un sólido blanco.

RMN $^1$H (500 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H).

RMN $^{13}$C (126 MHz, DMSO) δ 165.36 (s), 161.45 (s), 156.17 (s), 154.90 (s), 146.13 (s), 142.38 (s), 136.38 (s), 134.91 (s), 133.62 (d, *J* = 14.8 Hz), 131.92 (s), 130.87 (s), 129.95 (s), 129.31 (s), 118.93 (s), 118.06 (s), 116.55 (s), 114.68 (s), 111.23 (s), 111.10 (d, *J* = 27.6 Hz), 102.25 (s), 73.05 (s), 60.05 (s), 59.67 (s), 47.31 (s).

Ejemplo 45

Síntesis de N-(3-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-46a)




Síntesis de pivalato de (2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (3)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (3.1 g), compuesto **2** (10.0 g), $K_2CO_3$ (5.2 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.2 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1.2 g) y t-BuOH (100 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$.. Después de 3.5 h, la TLC (DCM/MeOH = 10/1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **3** (6.875 g, 62.5).

Síntesis de $N^2$-(2-metoxietil)-$N^2$-metil-$N^5$-(4-(3-nitrofenoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)piridina-2,5-diamina (4)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **3** (6.857 g) y MeOH (120 ml). Cuando el compuesto **3** se había disuelto completamente, la disolución se enfrió con baño de hielo a aproximadamente 10°C. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 10 ml) al matraz lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 16 °C durante la adición. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura seguido de la adición de THF (50 ml). Después de 1.5 h, se añadió agua (100 ml) al matraz a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. Se añadieron disolventes (50 ml, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4) a este producto bruto y se agitó durante 2 h. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto **4** (5.13 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de $N^5$-(4-(3-aminofenoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-$N^2$-(2-metoxietil)-$N^2$-metilpiridine-2,5-diamina (5)

Una mezcla del compuesto **4** (5.13 g) y $PtO_2$ (117 mg) en THF (50 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a 40°C durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **5** (4,69 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-46a)

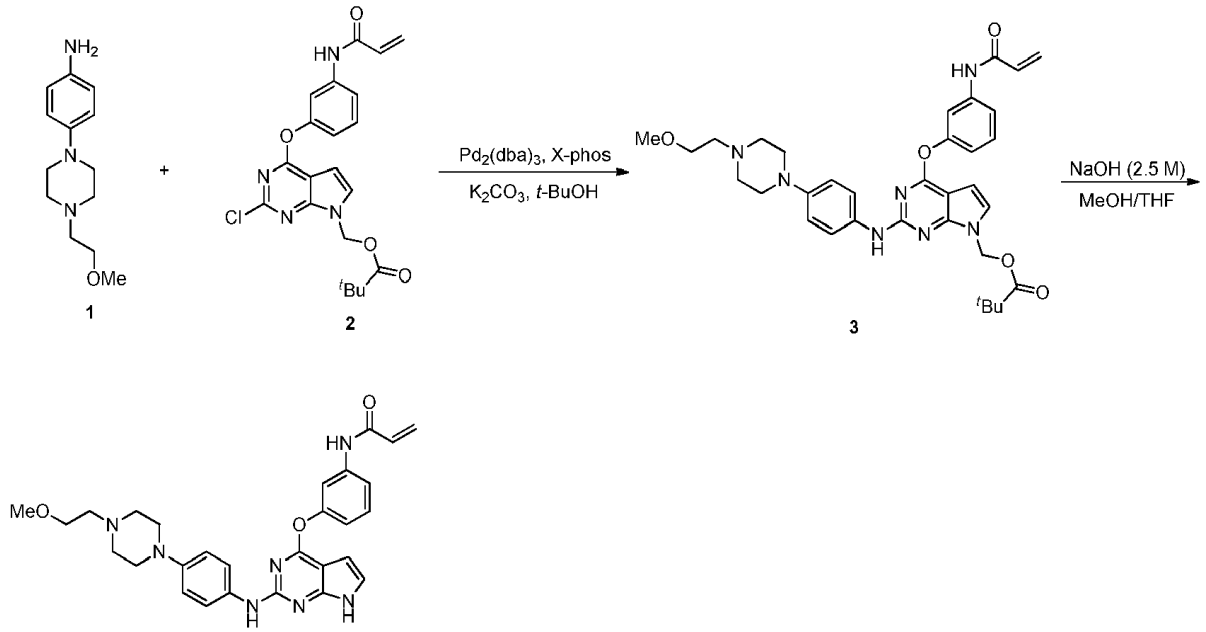
A una disolución del compuesto **5** (3.734 g) y DIEA (1.480 g) en THF (30 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (1.133 g) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó durante 1 a esta temperatura. Se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) para inactivar la reacción. La mezcla resultante se agitó durante 10 min, y después se

extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-46a** (1.2 g, 28.4%, M+H$^+$=460.5).

RMN $^1$H (500 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 2H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

Ejemplo 46

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-47a)




Síntesis de pivalato de (4-(3-acrilamidofenoxi)-2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil (3)

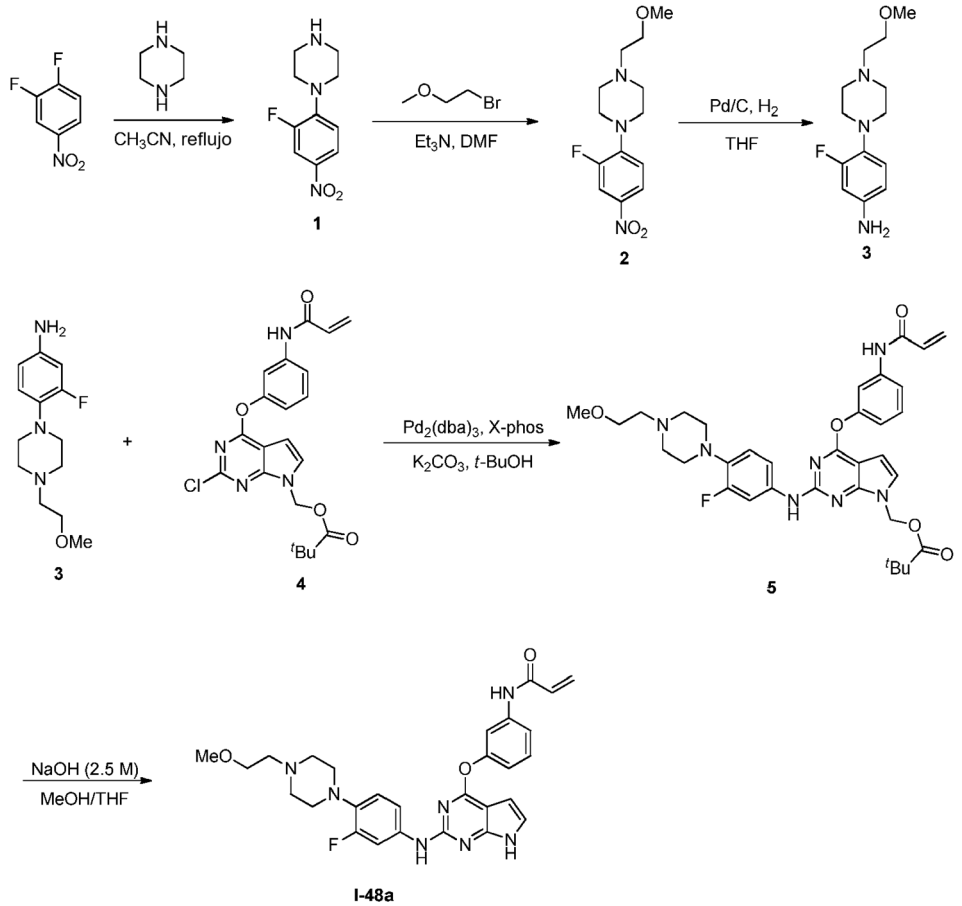
Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (2.445 g), compuesto **2** (4.325 g), $K_2CO_3$ (2.801 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.416 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.404 g) y t-BuOH (60 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM/MeOH = 10/1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **3** (4.6 g, 72.7%).

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-47a)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con compuesto **3** (4.5 g), MeOH (30 ml) y THF (30 ml). Cuando el compuesto **3** se había disuelto completamente, la disolución se enfrió a aproximadamente 10°C con baño de hielo. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 6 ml) al matraz lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 16°C a lo largo de la adición. La mezcla se agitó durante 1.5 h a esta temperatura. Después se añadió agua (200 ml) al matraz a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc como fase móvil) para dar **I-47a** (2.96 g, 80.4%, M+H$^+$=514.6) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 47

Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-48a)




Síntesis de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina (1)

Una mezcla de 1, 2-diffluoro-4-nitrobenceno (15.9 g), piperazina (10.39 g) y acetonitrilo (100 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 7 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar, la mezcla se hizo básica con disolución acuosa saturada de $K_2CO_3$ (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida. Se añadieron disolventes (40 ml, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) en el eluido y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se recogió y se secó para dar el producto deseado **1,** (13.5 g) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(2-metoxietil)piperazina (2)

A una disolución de 1-bromo-2-metoxietano (8.7 g) y **1** (11.4 g) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (8.2 g). La mezcla se agitó a 54°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (300 ml). El precipitado se recogió y se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado **2** (14.0 g, 98%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina (3)

Una mezcla del compuesto **2** (7.0 g) y Pd/C (0.586 g, 10% activado sobre carbón) en THF (100 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **3** (6.3 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de pivalato de (4-(3-acrilamidofenoxi)-2-(3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil (5)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (1.051 g), compuesto **4** (1.806 g), $K_2CO_3$ (0.936 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.166 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.195 g) y t-BuOH (60 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 6 h, la TLC (DCM/MeOH = 10/1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar a 40~50°C, se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **5** (2.316 g, 90.9%).

Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-48a)

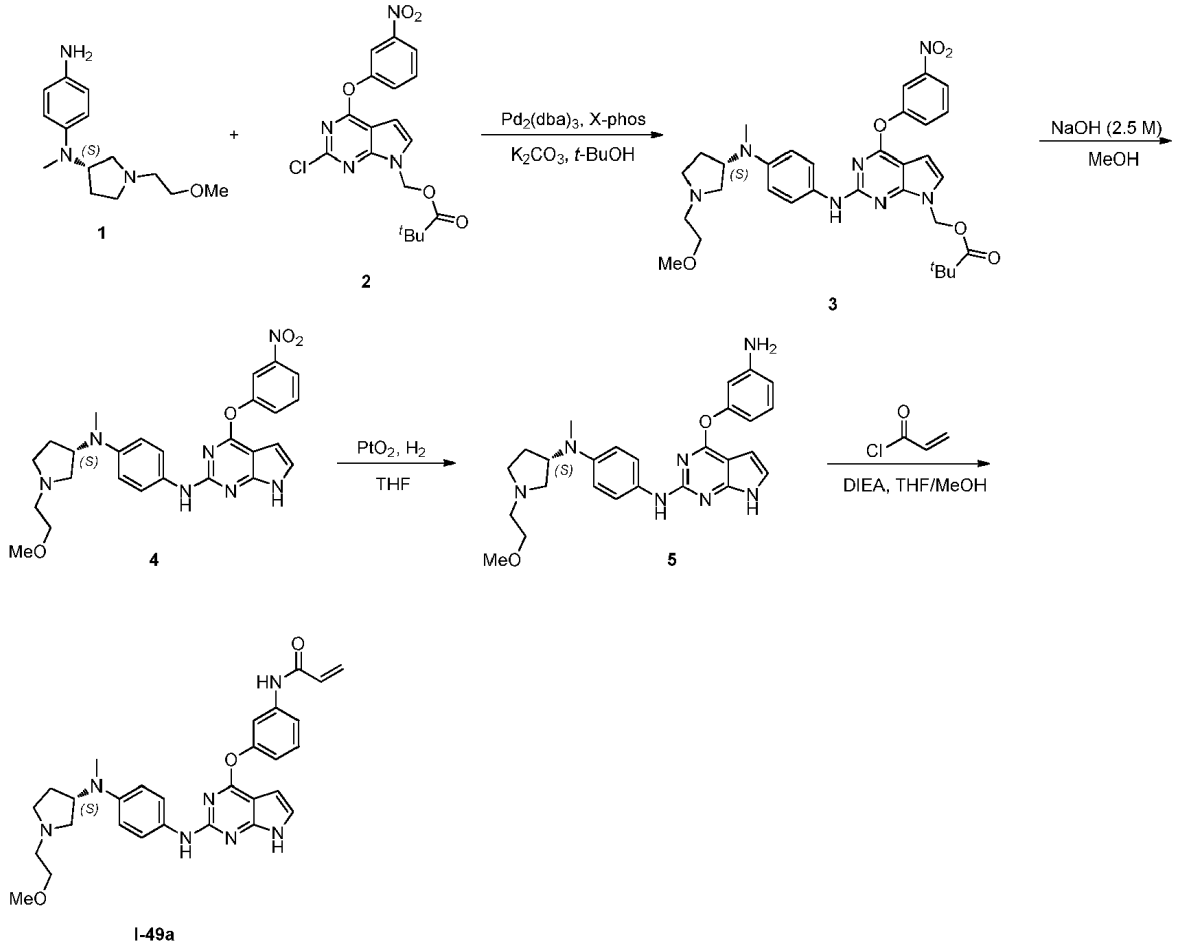
Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con compuesto **5** (2.3 g), MeOH (10 ml) y THF (10 ml). Cuando el compuesto **5** se había disuelto completamente, la disolución se enfrió a aproximadamente 10°C con baño de hielo. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 3.5 ml) al matraz lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 16°C a lo largo de la adición. La mezcla se agitó continuamente durante otra h a esta temperatura. Después se añadió agua (40 ml) al matraz a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar **I-48a** (0.814 g, 42.5%, $M+H^+$=532.6).

RMN $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 15.9, 11.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.00 (s, 4H), 2.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H).

RMN $^{13}$C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.28 (s), 163.75 (s), 162.68 (s), 156.59 (s), 155.11 (d, *J* = 9.0 Hz), 154.65 (s), 153.45 (s), 138.98 (s), 135.62 (d, *J* = 11.0 Hz), 134.26 (d, *J* = 9.3 Hz), 130.98 (s), 129.75 (s), 128.04 (s), 120.68 (s), 119.07 (s), 117.96 (s), 116.88 (s), 114.53 (s), 114.08 (s), 107.60 (d, *J* = 26.0 Hz), 99.56 (s), 99.39 (s), 69.91 (s), 58.91 (s), 57.96 (s), 53.63 (s), 50.69 (s).

Ejemplo 48

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-49a)




Síntesis de pivalato de (S)-(2-(4-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (3)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (1.010 g), compuesto **2** (1.642 g), $K_2CO_3$ (1.262 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.371 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.367 g) y t-BuOH (15 ml)

a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 22.5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/MeOH = 20:1 como fase móvil) para dar el compuesto **3** (1.74 g, 70.24%) en forma de un aceite marrón.

Síntesis de (*S*)-$N^1$-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-$N^1$-metil-$N^4$-(4-(3-nitrofenoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)benceno-1,4-diamina (4)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con compuesto **3** (1.74 g), THF (10 ml) y MeOH (20 ml). Después de que el compuesto **3** se disolviera completamente, la disolución se enfrió a ~10°C con baño de hielo. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 3 ml) al matraz lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 16°C durante la adición. La mezcla se agitó durante 5.5 h a esta temperatura. Se añadió agua (50 ml) lentamente al matraz a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C durante la adición. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **4** (1.2 g).

Síntesis de (*S*)-$N^1$-(4-(3-aminofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-$N^4$-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-$N^4$-metilbenceno-1,4-diamina (5)

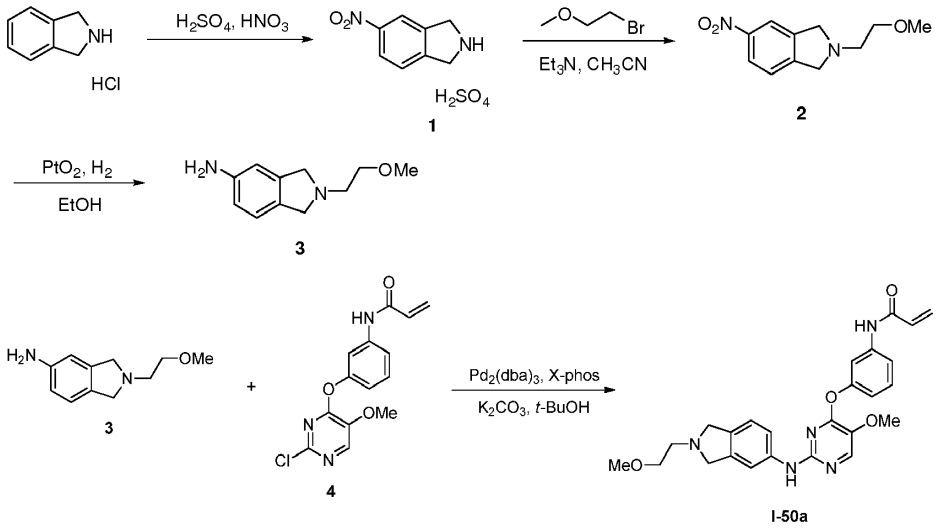
Una mezcla del compuesto **4** (1.2 g) y $PtO_2$ (33 mg) en THF (15 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a 50°C durante 40 h. La TLC y LC-MS indicaban que la reacción no se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con sistema de hierro/$NH_4Cl$ ac./EtOH durante 4 h. En este punto, la TLC y LC/MS indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **5** (1.1 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-49a)

A una disolución del compuesto **5** (1.1 g) y DIEA (1.001 g) en THF/MeOH (4:1, 25 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0.462 g) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. En este punto, la TLC y LC/MS indicaban que la reacción se había completado. Se añadió disolución acuosa saturada de $Na_2CO_3$ (50 ml) para inactivar la reacción. La mezcla resultante se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-49a** (0.7 g, 57.1%, $M+H^+$=528.6).

Ejemplo 49

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(2-(2-metoxietil)isoindolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-50a)




Síntesis de 5-nitroisoindolina (1)

Se añadió a ácido sulfúrico concentrado (3 ml) a -10°C hidrocloruro de isoindolina (1.569 g). La mezcla se agitó a -10°C durante 15 min. Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 min a temperatura ambiente y después se calentó y agitó a 50°C durante 35 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se vertió en hielo-agua. El precipitado resultante se recogió, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó para dar el hidrosulfato de 5-nitroisoindolina **1** (1.644 g,

62.7%).

Síntesis de 2-(2-metoxietil)-5-nitroisoindolina (2)

A una disolución de 1-bromo-2-metoxietano (0.5 g) y compuesto **1** (0.5 g) en $CH_3CN$ (15 ml) se añadió $Et_3N$ (0.8 g). La mezcla después se calentó a 80°C y se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado **2** (650 mg, 96%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 2-(2-metoxietil)isoindolin-5-amina (3)

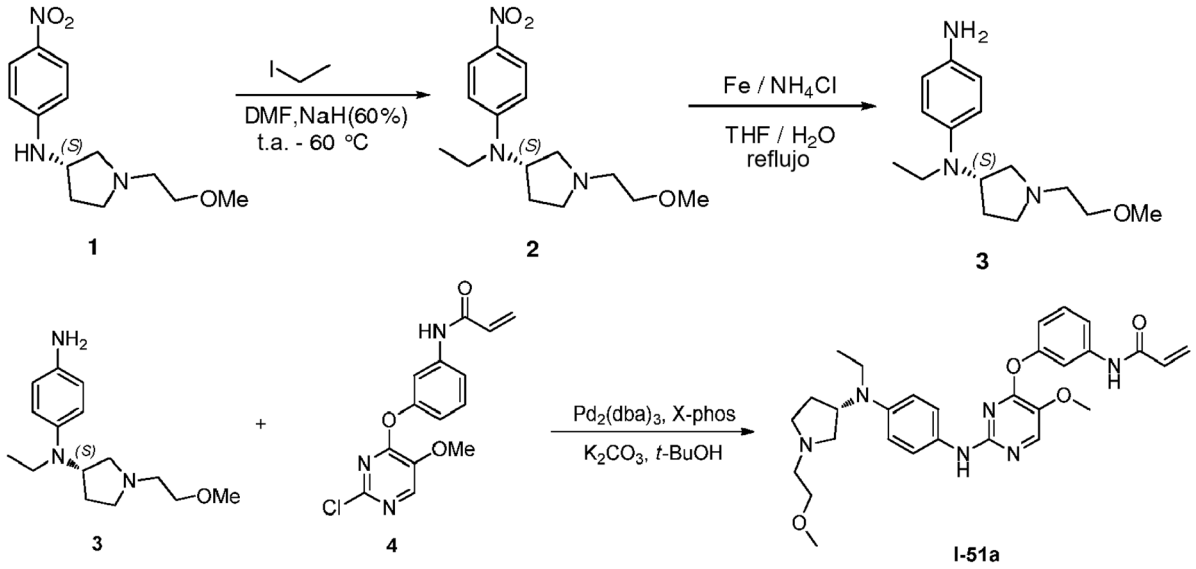
Una mezcla del compuesto **2** (650 mg) y $PtO_2$ (0.025 g) en THF (10 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **3** (0.50 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(2-(2-metoxietil)isoindolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-50a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.5 g), compuesto **4** (0.8 g), $K_2CO_3$ (0.787 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.116 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.126 g) y t-BuOH (20 ml) a un matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 19 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-50a** (0.512 g, 42.7%, $M+H^+$=462.5).

Ejemplo 50

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(etil(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-51a)




Síntesis de (*S*)-N-etil-1-(2-metoxietil)-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

A una disolución del compuesto **1** (1.969 g, 7.428 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió secuencialmente NaH (0.318 g, dispersión en aceite mineral al 80%, 13.25 mmol) y $C_2H_5I$ (1.330 g, 8.52 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo de 33.3% a 100% como fase móvil) para dar **2** (0.280 g, 0.9 mmol, 13%) en forma de un aceite amarillo.

Síntesis de (*S*)-$N^1$-etil-$N^1$-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina (3)

Al compuesto **2** (0.280 g, 0.9 mmol) en THF/$H_2O$ (20 ml/3 ml) se añadió hierro (0.280 g, 5 mmol) y $NH_4Cl$ (0.535 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado **3** (0.191 g, 81%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(etil(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-51a)

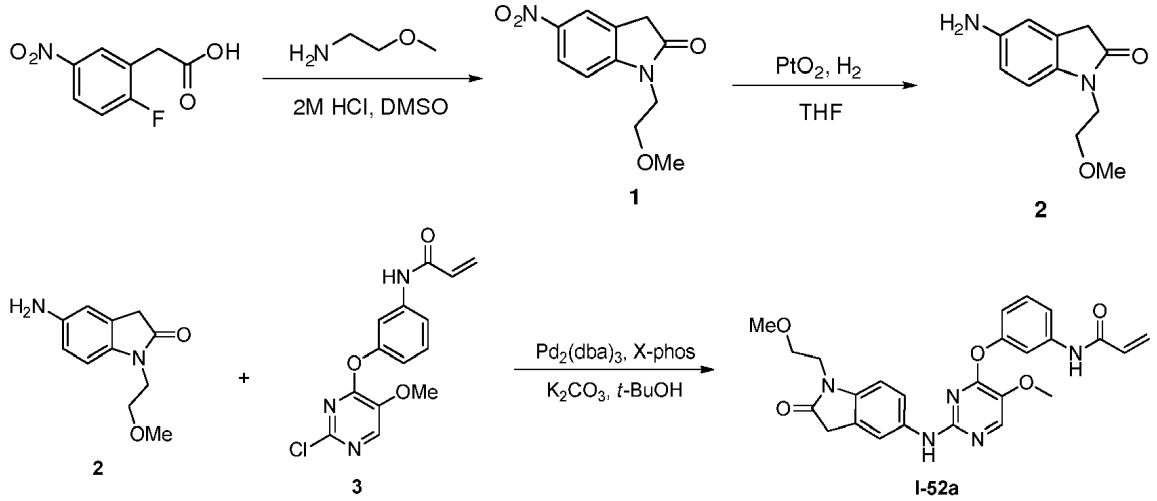
Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.191 g, 0.73 mmol), compuesto **4** (0.315 g, 1 mmol), $K_2CO_3$ (0.330 g, 2.5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.096 g, 0.1 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.094 g, 0.2 mmol) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-51a** (0.150 g, 32%, $M+H^+$=433.6).

RMN $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 3.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.43 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

RMN $^{13}C$ (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.73 (s), 160.38 (s), 154.20 (s), 152.97 (s), 144.59 (s), 142.94 (s), 139.24 (s), 135.36 (s), 131.91 (s), 131.07 (s), 129.61 (s), 127.97 (s), 120.12 (s), 118.43 (s), 117.96 (s), 116.76 (s), 114.05 (s), 71.14 (s), 58.87 (s), 58.60 (s), 58.53 (s), 58.06 (s), 55.76 (s), 53.89 (s), 44.13 (s), 29.32 (s), 13.36 (s).

Ejemplo 51

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)-2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-52a)




Síntesis de 1-(2-metoxietil)-5-nitroindolin-2-ona (1)

Una disolución de ácido 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acético (1.001 g) y 2-metoxietanamina (1.892 g) en DMSO (5 ml) se agitó a 45°C durante la noche. Se separó el exceso de 2-metoxietanamina a presión reducida antes de añadir HCl (2 M, 3 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 45°C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/petru = 5/1 con gotas de AcOH como fase móvil) para dar el compuesto **1** (0.720 g, rendimiento 60.7%) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de 5-amino-1-(2-metoxietil)indolin-2-ona (2)

Una mezcla del compuesto **1** (0.401 g) y $PtO_2$ (0.019 g) en THF (15 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo. La disolución se lavó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado **2** (0.345 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

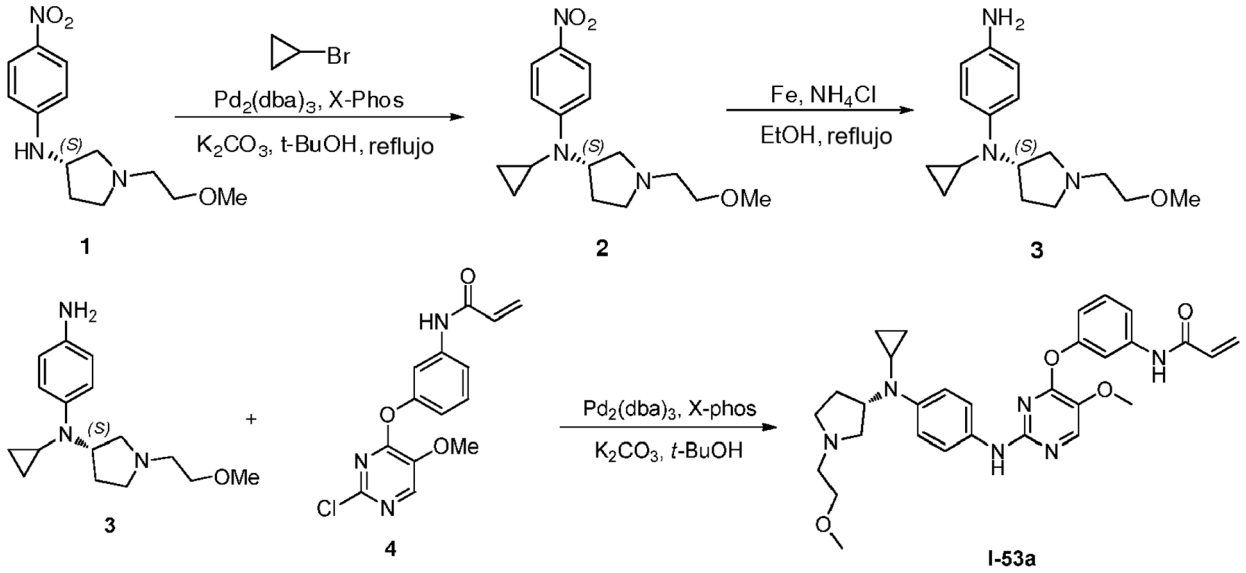
Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(2-metoxietil)-2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-52a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (0.360 g), compuesto **3** (0.650 g), $K_2CO_3$ (0.610 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.05 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.11 g) y t-BuOH (13 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 6 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y

después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-52a** (0.47 g, 56.6%, $M+H^+$=476.5).

Ejemplo 52

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(ciclopropil(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-53a)




Síntesis de (*S*)-N-ciclopropil-1-(2-metoxietil)-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

Una mezcla de compuesto **1** (1.090 g), bromuro de ciclopropilo (1.825 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.200 g), X-Phos (0.201 g) y carbonato potásico (2.032 g) en t-butanol (15 ml) se agitó en atmósfera de argón a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto deseado **2** (260 mg, 21.85%).

Síntesis de (*S*)-$N^1$-ciclopropil-$N^1$-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina (3)

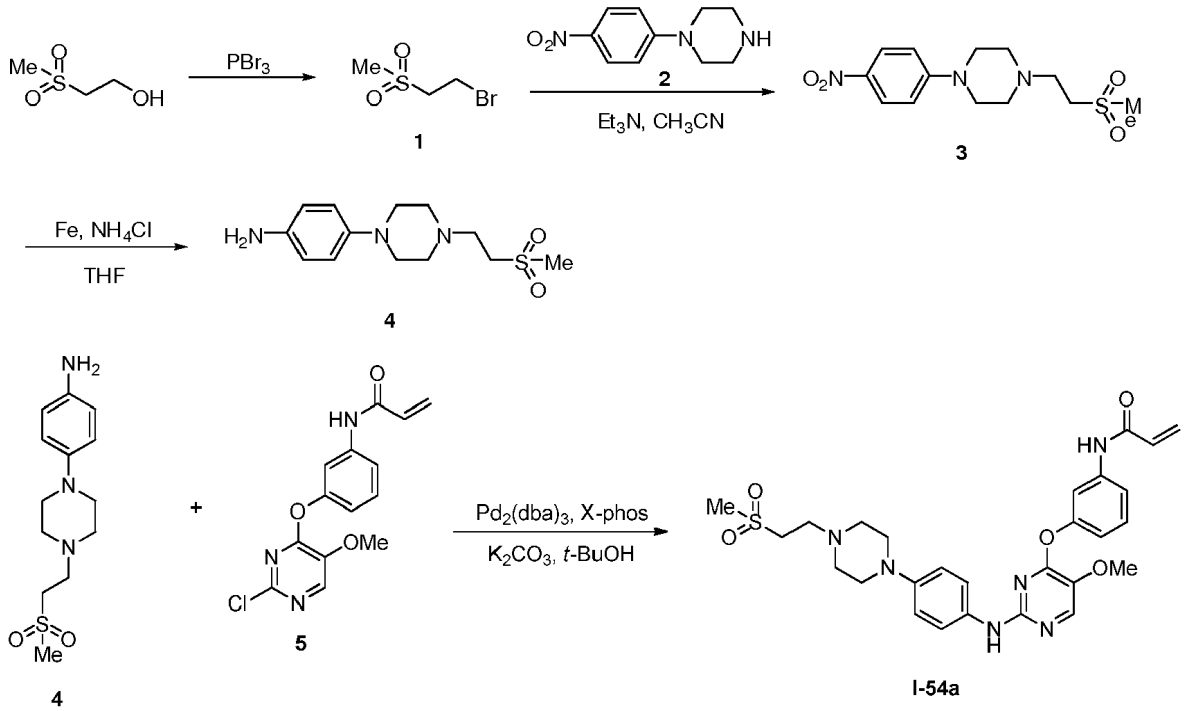
Al compuesto **2** (260 mg) en EtOH/$H_2O$ (5:2, 14 ml) se añadió hierro (201 mg) y $NH_4Cl$ (800 mg). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado **3** (200 mg, 85.47%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(ciclopropil(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-53a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.188 g), compuesto **4** (0.235 g), $K_2CO_3$ (0.250 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.076 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.085 g) y t-BuOH (10 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-53a** (70 mg, 18.8%, $M+H^+$=545.6).

Ejemplo 53

Síntesis de *N*-(3-(5-metoxi-2-(4-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-54a)




Síntesis de 1-bromo-2-(metilsulfonil)etano (1)

A una disolución de 2-(metilsulfonil)etanol (2.5 g) y piridina (0.1 ml) en DCM (30 ml) a 0°C se añadió $PBr_3$ (6.3 g). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. En este punto, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió agua para inactivar la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto **1** (0.841 g, 22%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 1-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-nitrofenil)piperazina (3)

A una disolución de 1-bromo-2-(metilsulfonil)etano **1** (0.841 g) y compuesto **2** (1.212 g) en $CH_3CN$ (20 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (1 ml). Después la mezcla se calentó y agitó a 70°C durante la noche. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo, THF y agua. El sólido resultante se recogió y se secó para dar el compuesto bruto **3** (1.2 g, 85%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 4-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)anilina (4)

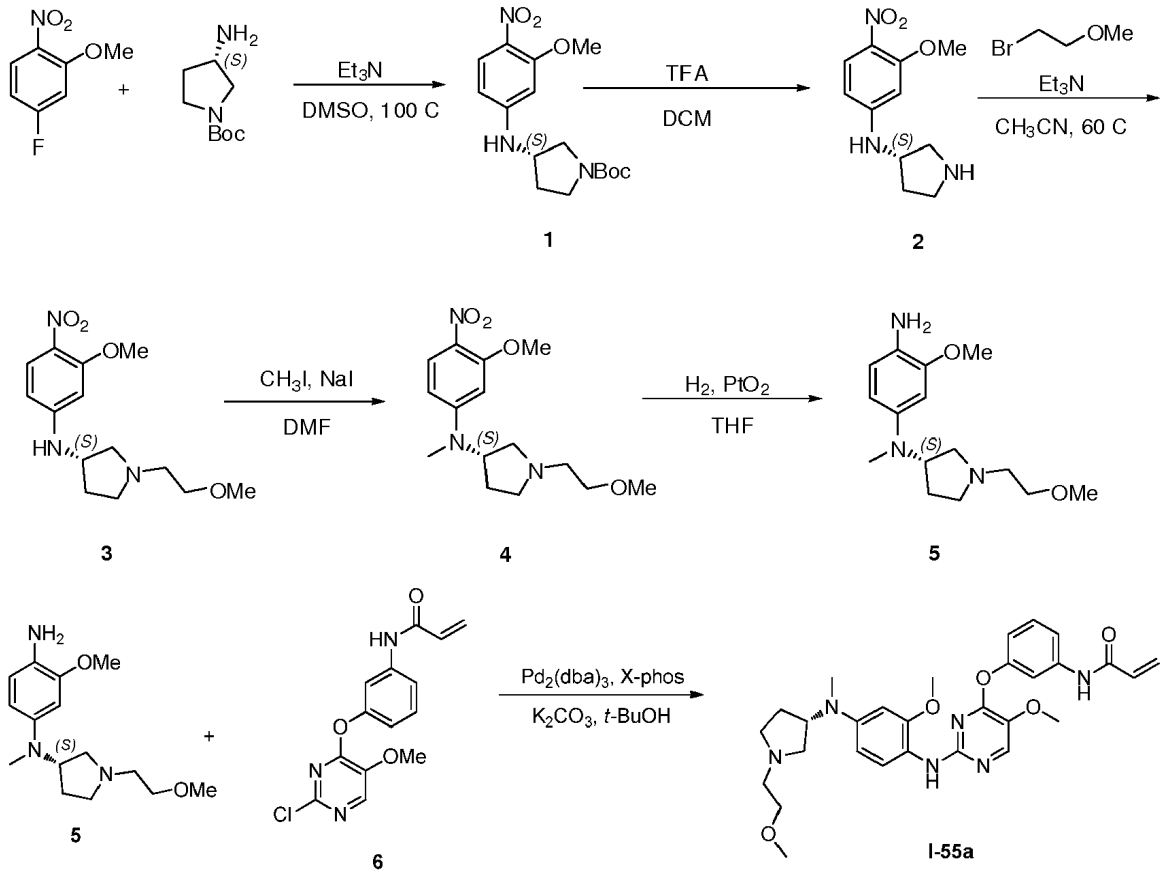
Una disolución del compuesto **3** (1.2 g) en THF/$H_2O$ (30 ml/5 ml) se trató con hierro (2.1 g) y cloruro amónico (1.0 g). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y agua y se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto **4** (0.380 g, 35%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(4-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-54a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **4** (0.38 g), compuesto **5** (0.463 g), $K_2CO_3$ (0.440 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.913 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.860 g) y t-BuOH (10 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-54a** (0.564 g, 74.1%, $M+H^+$=553.6).

Ejemplo 54

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(2-metoxi-4-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-55a)




Síntesis de (*S*)-3-(3-metoxi-4-nitrofenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas (250 ml) equipado con un refrigerante de reflujo se cargó con 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (4.594 g) y (3*S*)-(-)-1-(t-butoxicarbonil)-3-aminopirrolidina (5.0 g), TEA (3.030 g) en DMSO (50 ml). La reacción se calentó y se agitó a 80°C durante la noche. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se secó para dar el compuesto bruto **1** (10.0 g) que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-metoxi-4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

Al compuesto bruto **1** (10.0 g) en DCM (25 ml) se añadió TFA (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la TLC indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (para separar la mayor parte del TFA). El residuo se diluyó con acetato de etilo y se hizo básico por adición de disolución saturada de $NaHCO_3$ (ac.) a 0°C. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto **2** (12 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (3)

A una disolución de éter de 2-bromoetilo y metilo (4.500 g) y compuesto **2** (3.512 g) en $CH_3CN$ (100 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (6.0 g). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura de reflujo durante 2.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (200 ml) y la disolución resultante se lavó con agua, La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se lavó con disolventes (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto deseado **3** (8.59 g, 57.5%).

(*S*)-N-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-(2-metoxietil)-N-metilpirrolidin-3-amina (4)

A una disolución del compuesto **3** (8.590 g) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió secuencialmente NaH (1.1 g, dispersión en aceite mineral al 80%) y $CH_3I$ (5.55 g). Después la mezcla resultante se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida. El material bruto **4** (3.80 g, 42.2%) se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-3-metoxi-$N^1$-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-$N^1$-metilbenceno-1,4-diamina (5)

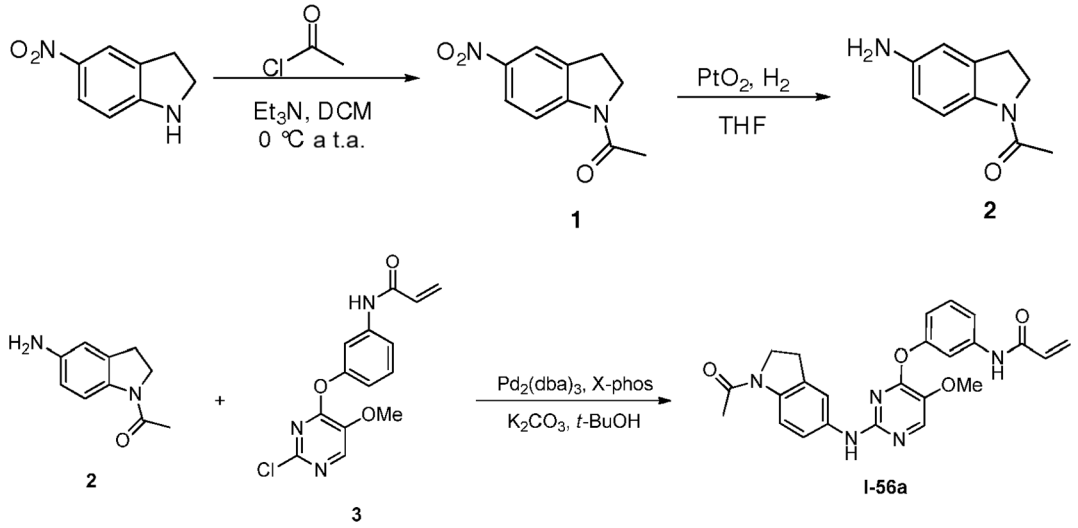
Una mezcla del compuesto **4** (3.8 g) y $PtO_2$ (0.130 g) en THF (30 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/EtOH = 8/2, con TEA al 0.5% como fase móvil) para dar el compuesto deseado **5** (2.323 g, 67.7%).

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(2-metoxi-4-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-55a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **5** (2.323 g), compuesto **6** (3.036 g), $K_2CO_3$ (2.289 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.380 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.380 g) y t-BuOH (40 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-55a** (2.845 g, 62.4%, $M+H^+$=549.6).

Ejemplo 55

Síntesis de N-(3-(2-(1-acetilindolin-5-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-56a)




Síntesis de 1-(5-nitroindolin-1-il)etanona (1)

A una disolución de 5-nitroindolina (1.010 g, 6.159 mmol), TEA (0.810 g, 8.020 mmol) en DCM (30 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de acetilo (0.610 g, 7.82 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (25 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **1** (1.015 g, 4.927 mmol, 85%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 1-(5-aminoindolin-1-il)etanona (2)

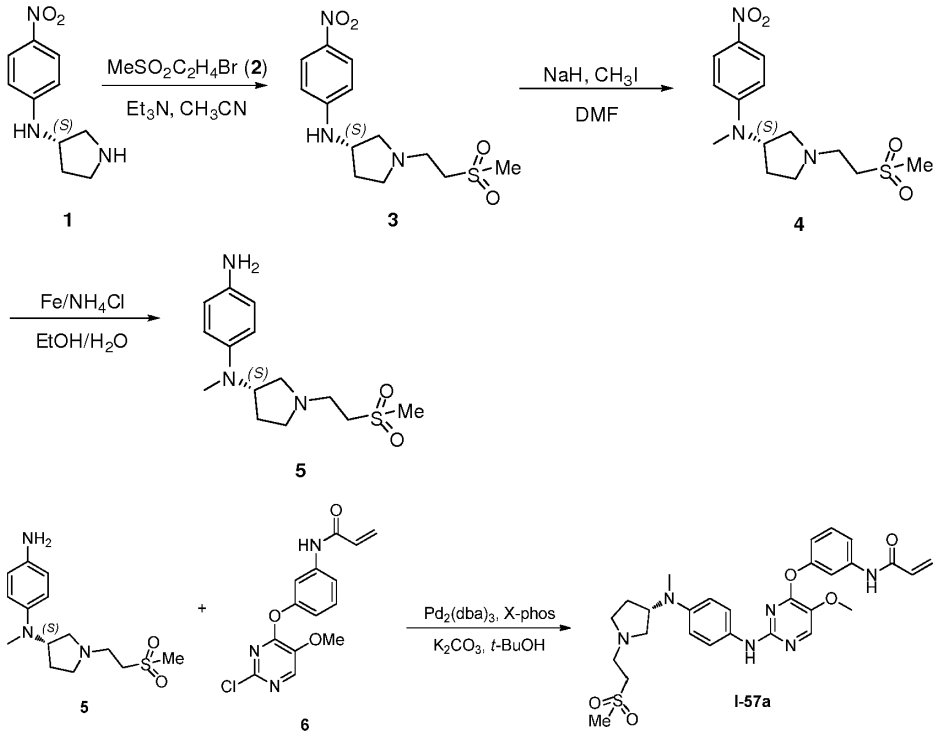
Una mezcla de **1** (1.015 g, 4.927 mmol) y $PtO_2$ (0.028 g, 0.14 mmol) en THF (30 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que la reacción se había completado indicado por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado **2** (0.798 g, 92%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(2-(1-acetilindolin-5-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-56a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (0.798 g, 4.531 mmol), compuesto **3** (1.956 g, 6.774 mmol), $K_2CO_3$ (1.553 g, 11 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.313 g, 0.34 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.360 g, 0.68 mmol) y t-BuOH (40 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-56a** (1.71 g, 84.8%, $M+H^+$=446.6).

Ejemplo 56

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-(metil(1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-57a)




Síntesis de (*S*)-1-(2-(metilsulfonil)etil)-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (3)

A una disolución de 1-bromo-2-(metilsulfonil)etano (**2**, 3.824 g) y **1** (3.512 g) en $CH_3CN$ (40 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (3.490 g). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción después se vertió en hielo-agua (150 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó y se secó para dar el compuesto deseado **3** (3.484, 65.83%) en forma de un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

(*S*)-N-metil-(2-(metilsulfonil)etil)-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (4)

A una disolución del compuesto **3** (1.5 g) en DMF (10 ml) a 0°C se añadieron secuencialmente NaH (0.399 g, dispersión en aceite mineral al 80%) y $CH_3I$ (0.924 g). Después la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida. El material bruto resultante **4** (1.664 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-$N^1$-metil-$N^1$-(1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina (5)

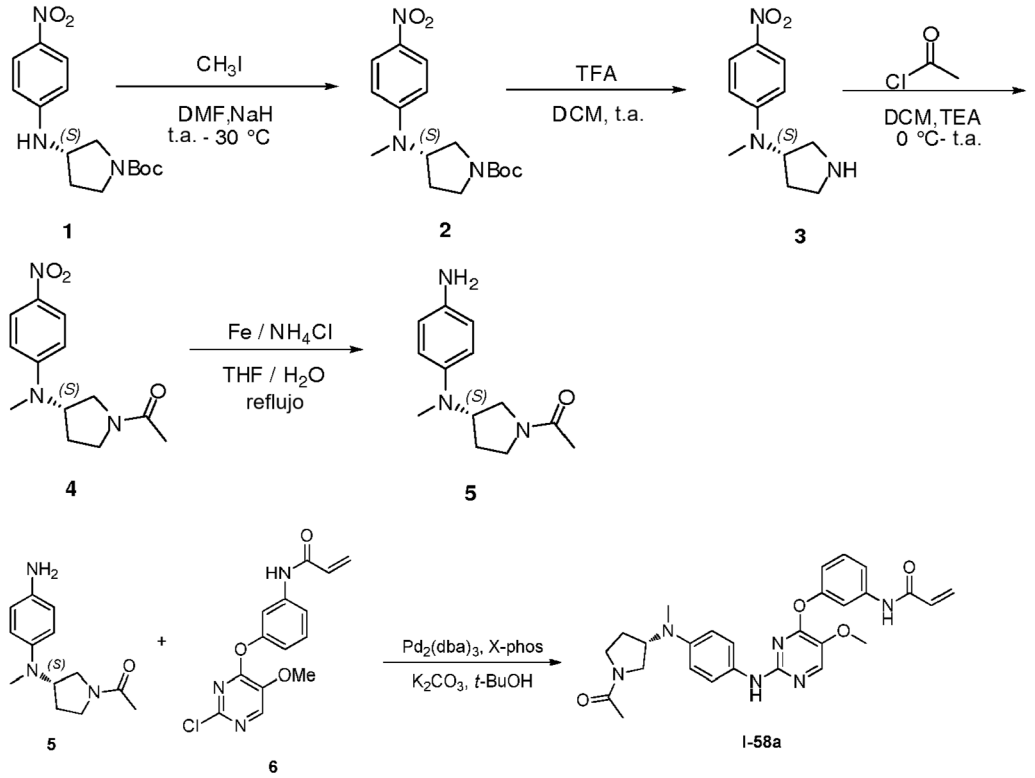
Una disolución del compuesto **4** (1.664 g) en EtOH/$H_2O$ (30 ml/1 ml) se trató con hierro (1.143 g) y cloruro amónico (4.512 g). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $K_2CO_3$, y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **5** (0.758 g, 50%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

(*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-(metil(1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-57a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **5** (0.654 g), compuesto **6** (0721 g), $K_2CO_3$ (0.702 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.182 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.191 g) y t-BuOH (30 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 4.5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-57a** (662 mg, 53.13%, $M+H^+$=567.6).

Ejemplo 57

Síntesis de (S)-N-(3-(2-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-58a)




Síntesis de (*S*)-3-(metil(4-nitrofenil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2)

A una disolución de (*S*)-3-(4-nitrofenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1**, 0.995 g, 3.257 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió secuencialmente NaH (0.165 g, dispersión en aceite mineral al 80%) y $CH_3I$ (0.705 g, 4.88 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida. El material bruto resultante **2** (0.894 g, 2.931 mmol, 90%) se recogió, se lavó, se secó y se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-metil-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (3)

Al compuesto bruto **2** (0.894 g, 2.931 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (éter de petróleo/acetato de etilo=1/3 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para separar la mayor parte del TFA. El residuo se hizo básico con $NaHCO_3$ (ac., 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **3** (0.504 g, 2.28 mmol, 78%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-1-(3-(metil(4-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-il)etanona (4)

A una disolución del compuesto **3** (0.504 g, 2.28 mmol), TEA (0.303 g, 3 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de acetilo (0.610 g, 7.82 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (25 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **4** (0.492 g, 1.87 mmol, 82%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-1-(3-((4-aminofenil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)etanona (5)

Una disolución del compuesto **4** (0.320 g, 1.217 mmol) en THF/$H_2O$ (20 ml/3 ml) se trató con hierro (0.280 g, 5 mmol) y cloruro amónico (0.535 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se hizo básico con $NaHCO_3$ (aq, 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **5** (0.230 g, 1 mmol, 82%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-58a)

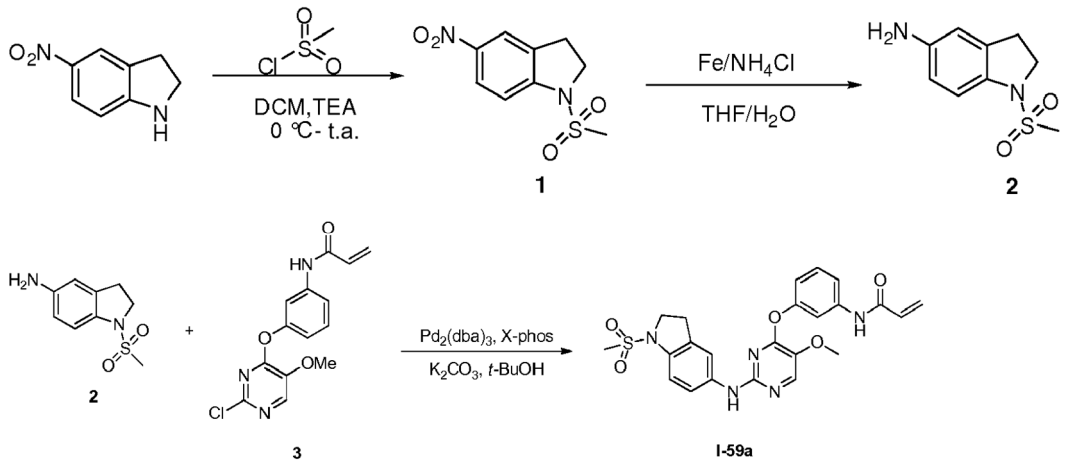
Se añadieron secuencialmente el compuesto **5** (0.230 g, 1 mmol), compuesto **6** (0.368 g, 1.217 mmol), $K_2CO_3$ (0.376 g, 2.5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.058 g, 0.06 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.060 g, 0.12 mmol) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 4.5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-58a** (0.15 g, 30%, $M+H^+$=503.6).

RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 9.1, 3.4 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 1.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.24 - 3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.33 - 3.07 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H), 1.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.06 - 1.80 (m, 2H).

RMN $^{13}C$ (126 MHz, DMSO) δ 168.77 (d, *J* = 6.8 Hz), 163.80 (s), 159.89 (s), 154.25 (d, *J* = 1.6 Hz), 153.24 (s), 145.45 (d, *J* = 7.3 Hz), 144.39 (s), 140.70 (s), 135.05 (d, *J* = 2.5 Hz), 133.41 (s), 133.13 (s), 132.07 (s), 130.33 (s), 127.75 (s), 119.79 (d, *J* = 4.9 Hz), 117.23 (s), 116.62 (d, *J* = 5.8 Hz), 113.41 (s), 59.72 (s), 58.58 (s), 58.07 (s), 48.76 (s), 47.70 (s), 45.94 (s), 44.16 (s), 35.59 (s), 34.90 (s), 29.04 (s), 27.37 (s), 22.73 (s), 22.19 (s).

Ejemplo 58

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(metilsulfonil)indolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-59a)




Síntesis de 1-(metilsulfonil)-5-nitroindolina (1)

A una disolución de 5-nitroindolina (1.033 g, 6.30 mmol), TEA (0.827g, 8.19 mmol) en DCM (30 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de metilsulfonilo (0.868 g, 7.56 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (25 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **1** (1.427 g, 5.9 mmol, rendimiento 95%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 1-(metilsulfonil)indolin-5-amina (2)

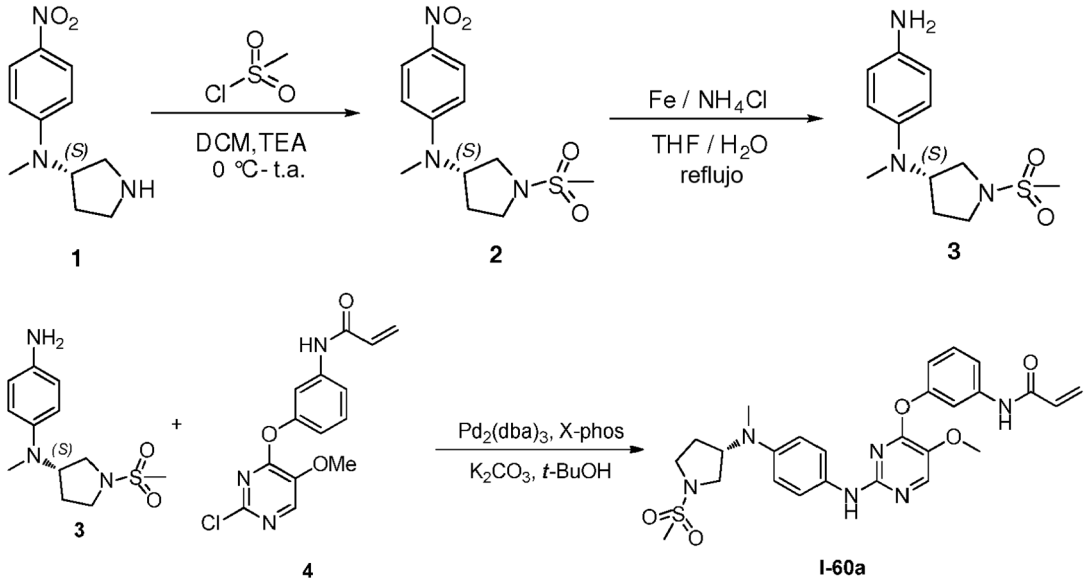
Una disolución del compuesto **1** (1.427 g, 5.9 mmol) en THF/$H_2O$ (20 ml/3 ml) se trató con hierro (1.372 g, 24.5 mmol) y cloruro amónico (2.621 g, 49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se hizo básico con $NaHCO_3$ (ac., 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto **2** (0.742 g, 3.5 mmol, 59.3%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-(5-metoxi-2-(1-(metilsulfonil)indolin-5-ilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-59a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (0.420 g, 2 mmol), compuesto **3** (0.660 g, 2.3 mmol), $K_2CO_3$ (0.494 g, 3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.093 g, 0.1 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.115 g, 0.22 mmol) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-59a** (0.24 g, 25%, $M+H^+$=482.5).

Ejemplo 59

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-(metil(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-acrilamida (I-60a)




Síntesis de (*S*)-N-metil-1-(metilsulfonil)-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

A una disolución de **1** (0.504 g, 3 mmol), TEA (0.404 g, 4 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de metilsufonilo (0.402 g, 3.5 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (25 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **2** (0.762 g, 2.55 mmol, rendimiento 85%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

(*S*)-$N^1$-metil-$N^1$-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina (3)

Una disolución del compuesto **2** (0.762 g, 2.55 mmol) en THF/$H_2O$ (20 ml/3 ml) se trató con hierro (0.560 g, 10 mmol) y cloruro amónico (1.070 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se hizo básico con $NaHCO_3$ (ac., 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto **3** (0.511 g, 1.9 mmol, 75%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(5-metoxi-2-(4-(metil(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-60a)

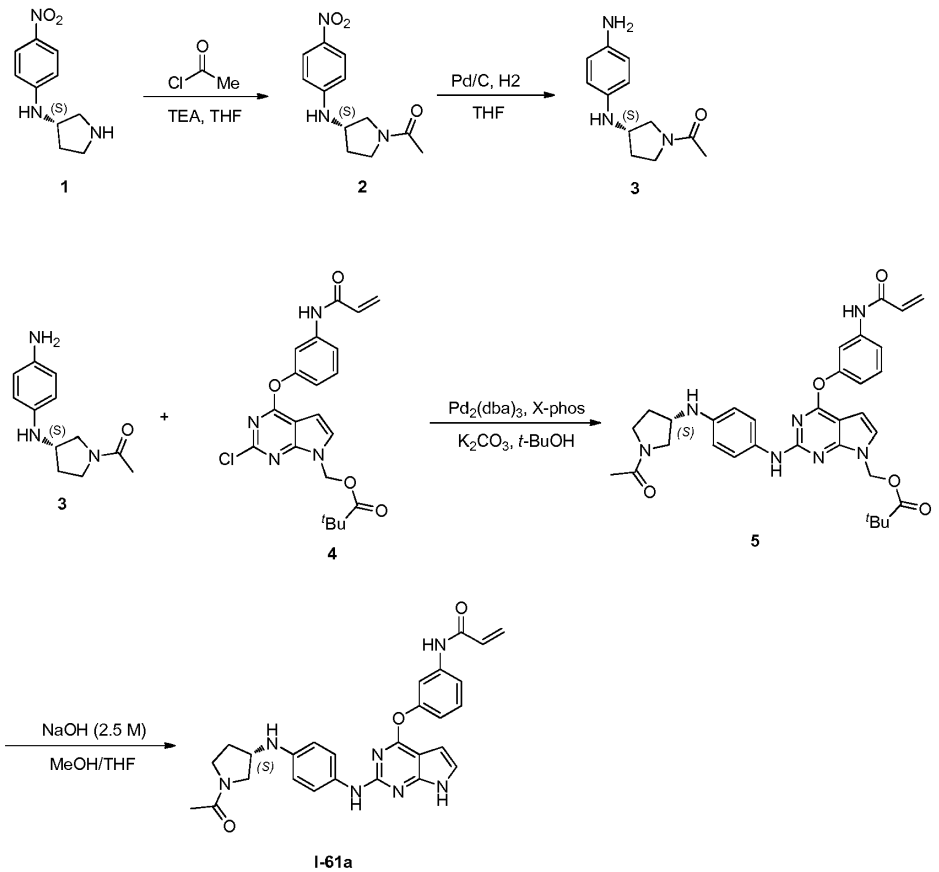
Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.340 g, 1.5 mmol), compuesto **4** (0.550 g, 1.8 mmol), $K_2CO_3$ (0.414 g, 3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.137 g, 0.15 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.143 g, 0.3 mmol) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **I-60a** (0.33 g, 41%, $M+H^+$=539.6).

RMN $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J* = 16.8, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H).

RMN $^{13}C$ (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.90 (s), 160.47 (s), 153.91 (s), 152.97 (s), 145.41 (s), 142.83 (s), 139.37 (s), 135.46 (s), 133.38 (s), 131.13 (s), 129.61 (s), 127.92 (s), 119.96 (s, ×2), 118.61 (s, ×2), 117.87 (s), 116.88 (s), 114.16 (s), 60.56 (s), 58.04 (s), 49.98 (s), 46.60 (s), 37.28 (s), 34.79 (s), 29.24 (s).

Ejemplo 60

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-61a)




Síntesis de (*S*)-1-(3-(4-nitrofenilamino)pirrolidin-1-il)etanona (2)

A una disolución del compuesto **1** (2.139 g), TEA (1.568 g) en THF (40 ml) a -10°C se añadió lentamente cloruro de acetilo (0.806 g, disuelto en 4 ml de THF). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **2** (1.88 g, 73.2%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-1-(3-(4-aminofenilamino)pirrolidin-1-il)etanona (3)

Una mezcla del compuesto **2** (1.88 g) y Pd/C (0.198 g, 10% activado sobre carbón) en THF (30 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción indicado por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto **3** (1.65 g), que se usó en la siguiente etapa) sin más purificación.

Síntesis de pivalato de (*S*)-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-4-(3-acrilamidofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (5)

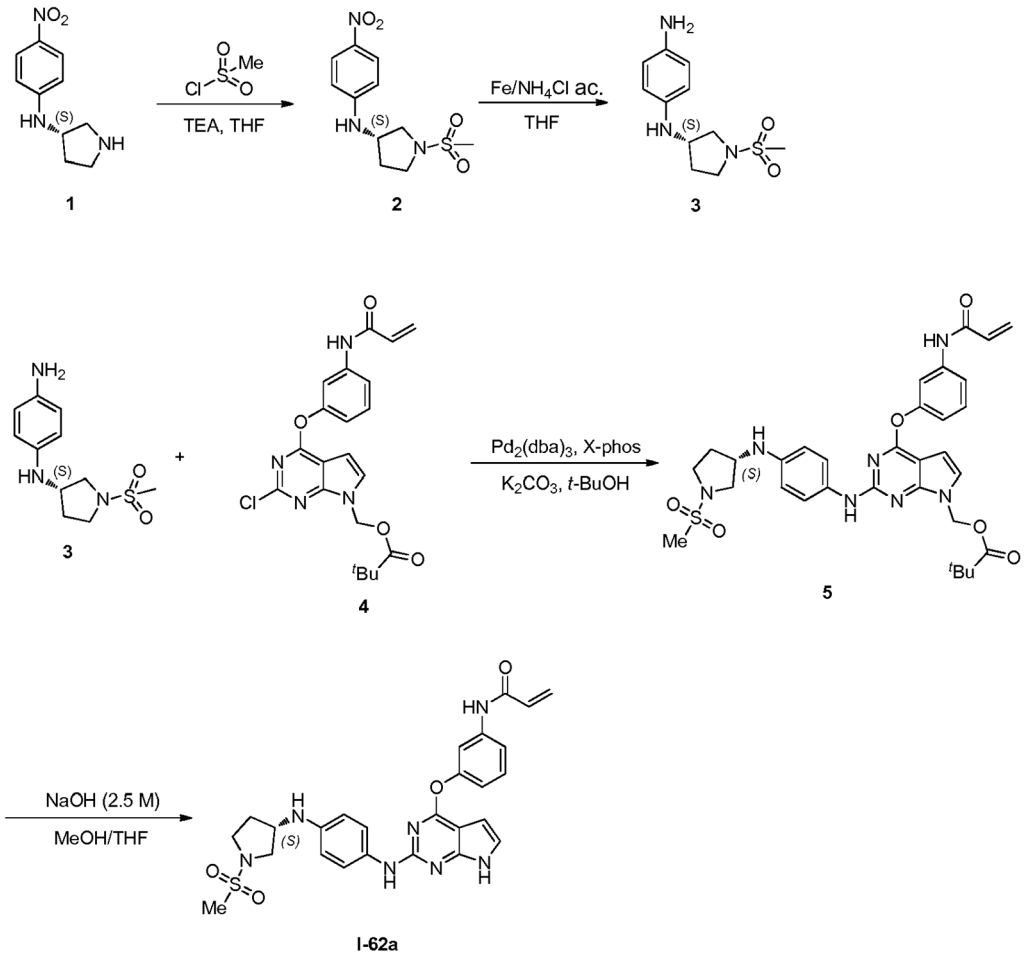
Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (1.6 g), compuesto **4** (3.1 g), $K_2CO_3$ (2.0 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.3 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.3 g) y t-BuOH (50 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **5** (2.4 g, 54.2%).

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-61a)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con compuesto **5** (2.4 g), MeOH (15 ml) y THF (15 ml). Después de que el compuesto **5** se disolviera completamente, la disolución se enfrió a -5 °C. Después se añadió disolución acuosa de NaOH (2.5 M, 3.1 ml) en el matraz lentamente. La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura. Después se añadió agua (80 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar **I-61a** (1.4 g, 71.8%, $M+H^+$=498.6).

Ejemplo 61

(*S*)-N-(3-(2-(4-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-62a)




Síntesis de (*S*)-1-(metilsulfonil)-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (2)

A una disolución del compuesto **1** (4.158 g), TEA (3.026 g) en THF (50 ml) a -10°C se añadió lentamente cloruro de metilsulfonilo (2.3 g, disueltos en 5 ml de THF). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **2** (4.3 g, 75.2%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*S*)-$N^1$-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina (3)

Una disolución del compuesto **2** (4.3 g) en THF/$H_2O$ (90 ml/30 ml) se trató con hierro (3.3 g) seguido de cloruro amónico (4.8 g). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 4.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se hizo básico con $NaHCO_3$ (ac., 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **3** (3.1 g, 80.7%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de pivalato de (*S*)-(4-(3-acrilamidofenoxi)-2-(4-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (5)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (3.1 g), compuesto **4** (5.2 g), $K_2CO_3$ (2.5 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.6 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.6 g) y t-BuOH (80 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 4 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **5** (4.1 g, 52.2%).

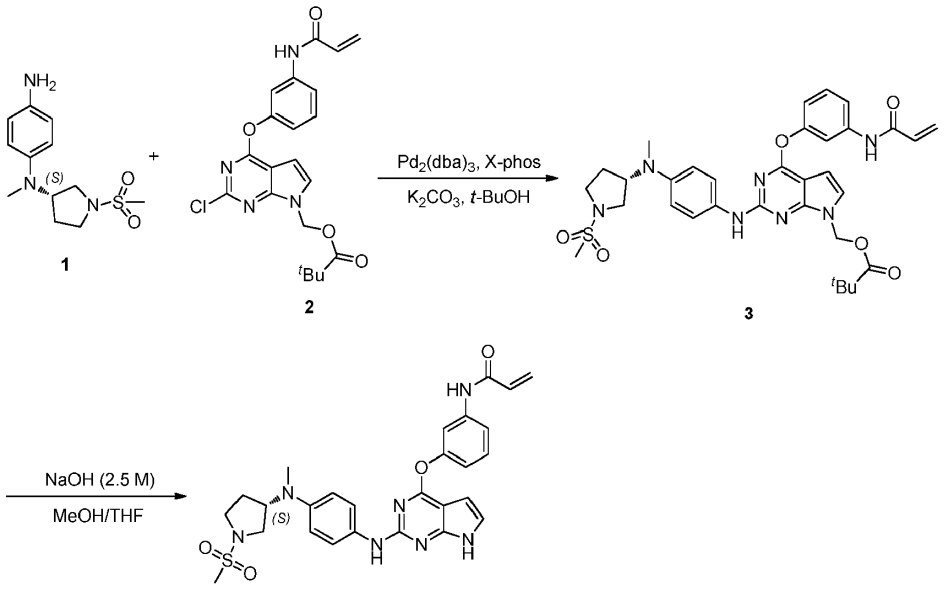
Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-

acrilamida (I-62a)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **5** (2.1 g), MeOH (12 ml) y THF (12 ml). Después de que el compuesto **5** se disolviera completamente, la disolución se enfrió a -5ºC. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 3 ml) lentamente al matraz. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después se añadió agua (40 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar **I-62a** (1.0 g, 57.8%, $M+H^+$=498.6).

Ejemplo 62

(*S*)-N-(3-(2-(4-(metil(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-63a)




Síntesis de carbonato de (*S*)-(4-(3-acrilamidofenoxi)-2-(4-(metil(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo y terc-butilo (3)

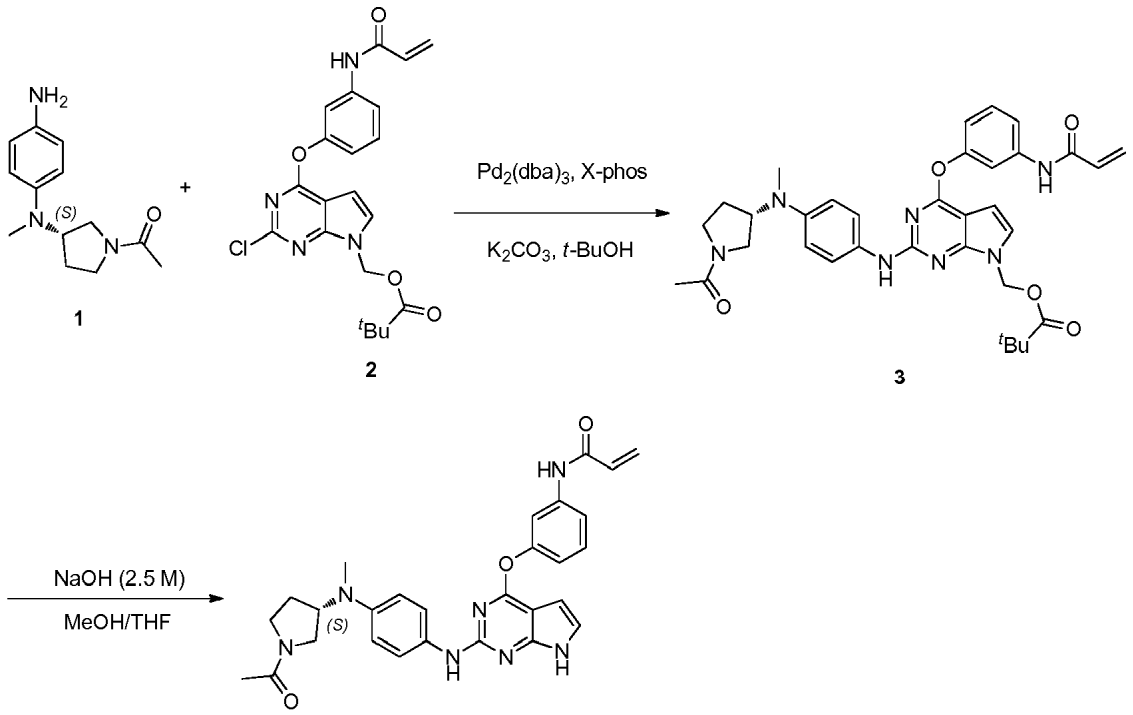
Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (0.5 g), compuesto **2** (0.876 g), $K_2CO_3$ (0.512 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.102 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.104 g) y t-BuOH (30 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 3.5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **3** (0.8 g, 59.3%).

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(metil(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-63a)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **3** (0.8 g), MeOH (20 ml) y THF (2 ml). Después de que el compuesto **3** se disolviera completamente, la disolución se enfrió a -5°C. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 1.5 ml) al matraz lentamente. La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se le añadió agua (40 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar **I-63a** (0.25 g, 37.8%, $M+H^+$=548.6).

Ejemplo 63

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-64a)




Síntesis de carbonato de (S)-(2-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-4-(3-acrilamidofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo y terc-butilo (3)

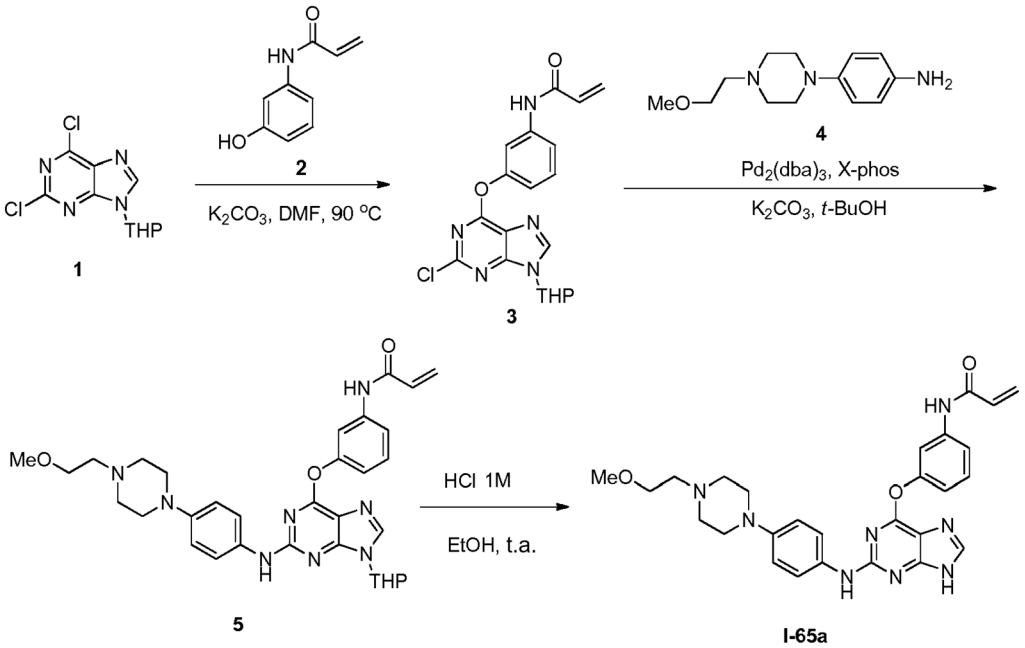
Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (0.9 g), compuesto **2** (1.65 g), $K_2CO_3$ (1.07 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.35 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.35 g) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 4 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **3** (1.24 g, 51.7%).

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((l-acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-64a)

Un matraz de fondo redondo (250 ml) se cargó con el compuesto **3** (1.24 g), MeOH (10 ml) y THF (5 ml). Cuando el compuesto **3** se había disuelto completamente, la disolución se enfrió a -5°C. Después se añadió disolución de NaOH (2.5 M, 1.6 ml) al matraz lentamente. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se le añadió agua (40 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar **I-64a** (0.265 g, 26.2%, $M+H^+$=512.6).

Ejemplo 64

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-65a)




Síntesis de N-(3-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (3)

A una mezcla de la purina **1** (2.7 g) y el fenol **2** (1.6 g) en DMF (40 ml) se añadió $K_2CO_3$ (2.2 g). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 h. Una vez que la TLC indicaba que la reacción se había completado, la mezcla se vertió en agua (150 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua (100 ml), y se secó a vacío para dar el compuesto deseado **3** (3.2 g, 80%) en forma de un sólido blanco.

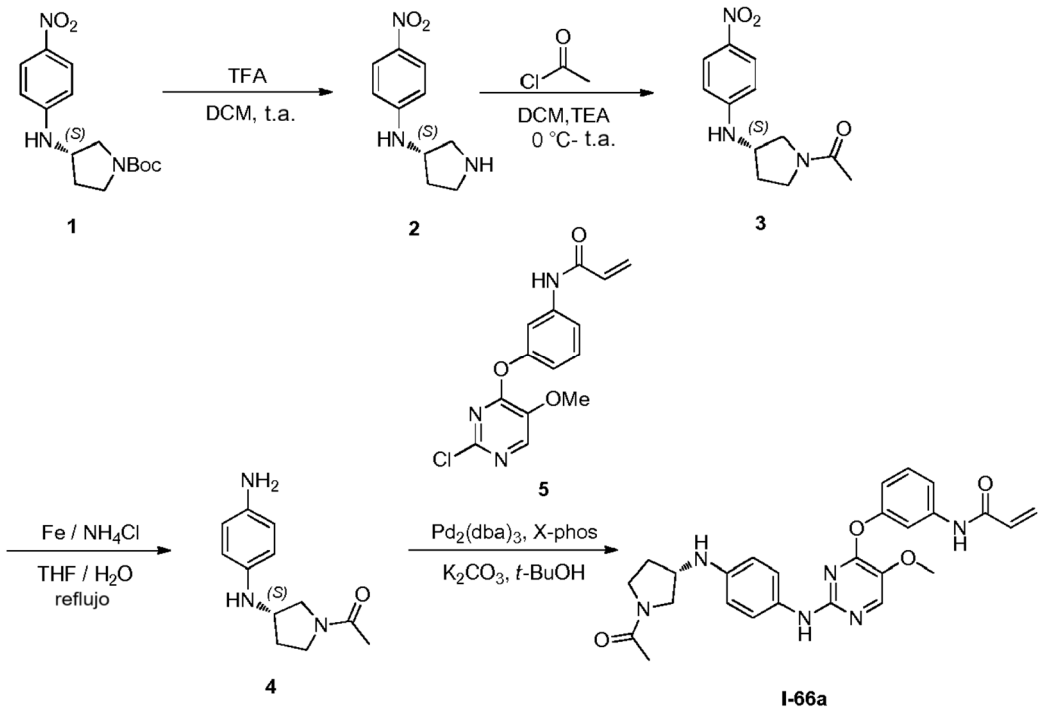
Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (5)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (1.6 g), compuesto **4** (0.8 g), $K_2CO_3$ (0.97 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.115 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.126 g) y t-BuOH (20 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 23 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH = 15:1 como fase móvil) para dar el compuesto **5** (1.1 g, 54.2%, $M+H^+$= 599) en forma de un sólido amarillo claro.

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-65a) A una disolución del compuesto **5** (0.6 g) en EtOH (10 ml) se añadió HCl ac. (2 ml, 1N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se le añadió otra porción de HCl ac. (0.5 ml, ~12 M) y la reacción se agitó durante otras 3.5 h antes de inactivarla y hacerla básica con $K_2CO_3$ (1.3 g en 10 ml agua). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. A este material bruto (600 mg) se añadió acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 1.5 h. La disolución se concentró hasta que el volumen disminuyó a 10 ml. El precipitado resultante se recogió, se lavó y se secó para dar el compuesto deseado **I-65a** (250 mg, 48.5%, $M+H^+$=515.6)

Ejemplo 65

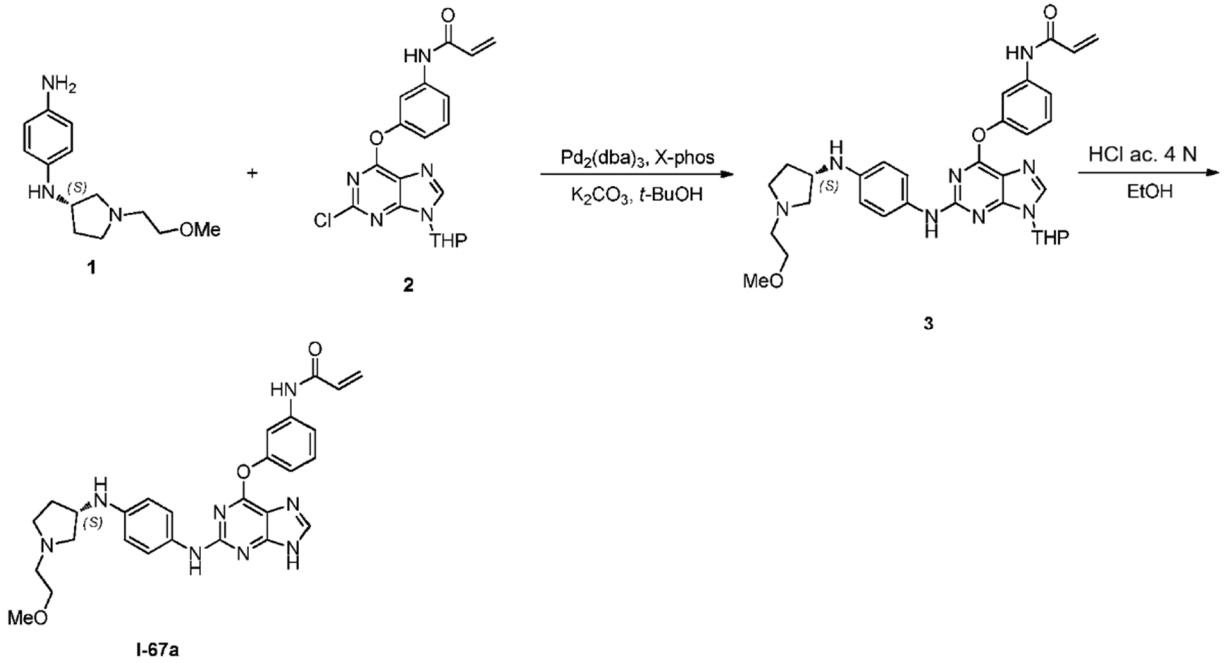
Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-66a)




El compuesto I-66 se puede sintetizar usando el esquema sintético anterior. Se aisló el compuesto I-66a en forma de un subproducto (no metilado) de la síntesis del compuesto **I-58a.**

Ejemplo 66

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-67a)




Síntesis de N-(3-(2-(4-((S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (3)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (0.99 g), compuesto **2** (1.53 g), $K_2CO_3$ (1.90 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.21 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.23 g) y t-BuOH (25 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 20 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/

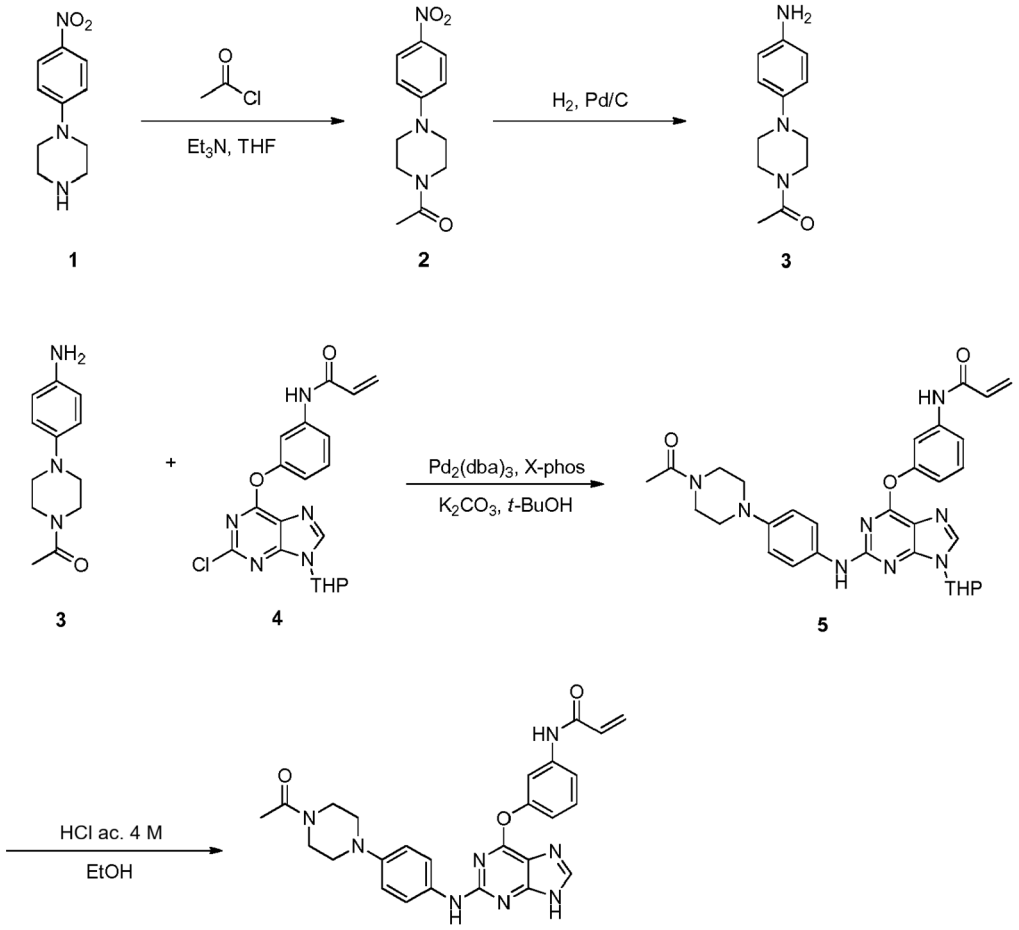
EtOH = 10:1 como fase móvil) para dar el compuesto **3** (1.0 g, 43.7%) en forma de un sólido amarillo claro.

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilamino)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-67a)

A una disolución del compuesto **3** (1.0 g) en EtOH (10 ml) se añadió HCl ac. (3 ml, 4 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó y se hizo básica con disolución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/EtOH = 10/1 como fase móvil) para dar el compuesto **I-67a** (0.41 g, 47.7%, $M+H^+$=515.6).

Ejemplo 67

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-68a)




I-68a

Síntesis de 1-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanona (2)

A una disolución del compuesto **1** (10 g), TEA (5.891 g) en THF (50 ml) a 0ºC se añadió lentamente cloruro de acetilo (4.605 g). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1.5 h. Se eliminó el disolvente. El residuo resultante se diluyó con agua (30 ml), se hizo básico con disolución acuosa de $K_2CO_3$ (saturada, 20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **2** (10.2 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona (3)

Una disolución del compuesto **2** (9.0 g) y Pd/C (0.700 g, 10% activado sobre carbón) en THF (30 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que la TLC indicaba que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto **3** (9.7 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación,

N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (5)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **3** (0.798 g), compuesto **4** (1.605 g), $K_2CO_3$ (1.32 g),

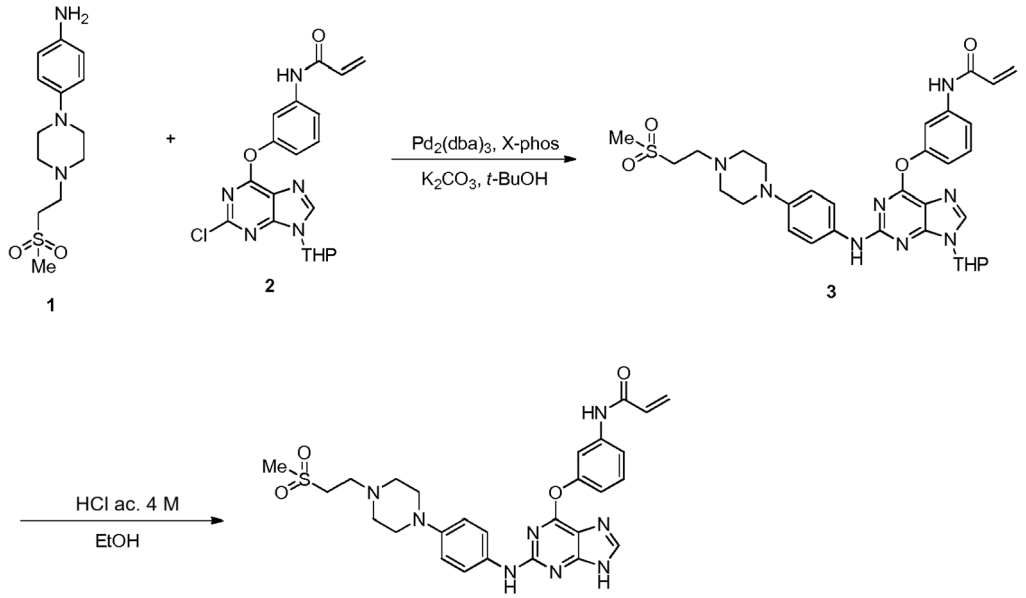
tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.167 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.172 g) y t-BuOH (30 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5.5 h, la TLC (DCM:metanol = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/EtOH = 25:1 como fase móvil) para dar el compuesto **5** (1.4 g, 66.0%) en forma de un sólido marrón.

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-68a)

A una disolución del compuesto **5** (1.4 g) en EtOH (10 ml), se añadió HCl ac. (4.6 ml, 4 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió HCl ac. adicional (1 ml, ~12 M) y la reacción se agitó durante otras 18 h. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La reacción se inactivó y se hizo básica con $K_2CO_3$ ac. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/EtOH = 15/1 como fase móvil) para dar compuesto **I-68a** (0.254 g, 21.2%, M+H+=499.6).

Ejemplo 68

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-69a)




Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)fenilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (3)

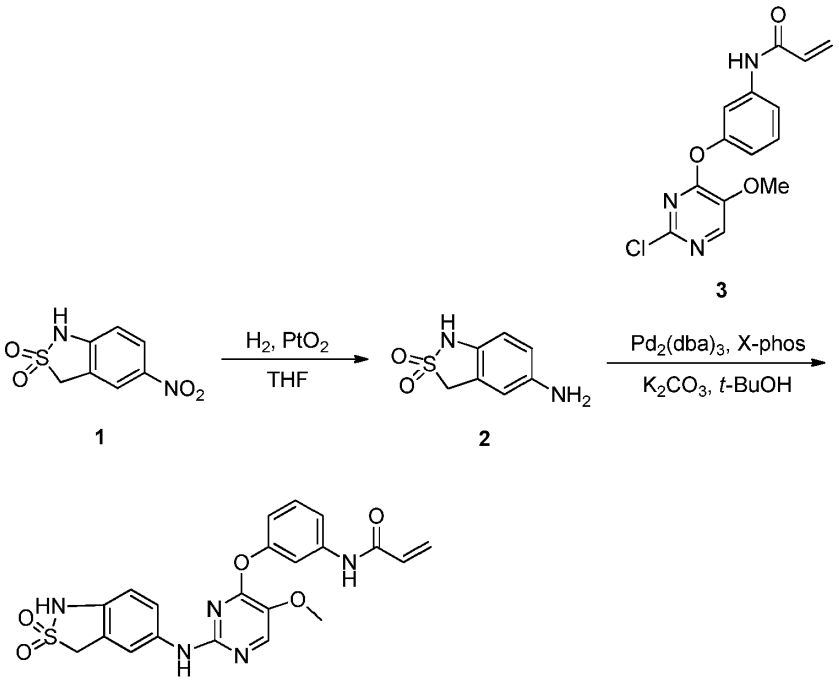
Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (1.033 g), compuesto **2** (1.616 g), $K_2CO_3$ (0.97 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.170 g), diciclohexil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.185 g) y t-BuOH (30 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 6 h, la TLC (EtOAc: EtOH = 5:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/EtOH = 15:1 como fase móvil) para dar el compuesto **5** (1.4 g, 59.3%, $M+H^+$=647) en forma de un sólido amarillo claro.

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-69a)

A una disolución del compuesto **3** (1.4 g) en EtOH (50 ml) se añadió HCl ac. (4.5 ml, 4N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió HCl ac. adicional (1 ml, ~12 M) y la reacción se agitó durante otras 60 h. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La reacción se inactivó y se hizo básica con $K_2CO_3$ ac. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/EtOH = 20/1 como fase móvil) para dar compuesto **I-69a** (0.22 g, 18%, $M+H^+$ = 563.5).

Ejemplo 69

Síntesis de N-(3-((2-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-il)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida (I-70a)




Síntesis de 2,2-dióxido de 5-amino-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol (2):

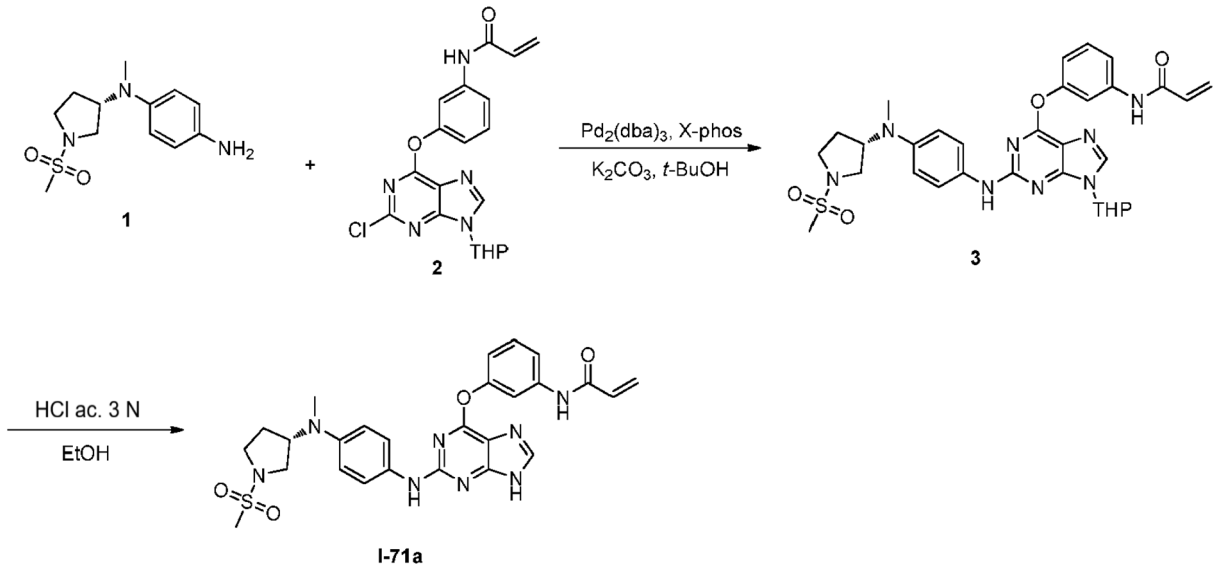
Una mezcla del compuesto **1** (180 mg, sintetizado según el documento WO2005/12295) y $PtO_2$ (10 mg) en THF (4 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto **2** (0.11 g), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de N-(3-((2-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-il)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida (I-70a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **2** (0.11 g), compuesto **3** (0.219 g), $K_2CO_3$ (0.22 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.02 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.04 g) y t-BuOH (3 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 7.5 h, la TLC (DCM: MeOH = 10:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/ MeOH = 50:1 como fase móvil) para dar el compuesto **I-70a** (26 mg, 11.1%, $M+H^+$=454.5) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 70

Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(metil(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-71a)




N-(3-(2-(4-(metil((*S*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (3)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **1** (0.35 g), compuesto **2** (0.532 g), $K_2CO_3$ (0.362 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.064 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.063 g) y t-BuOH (10 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 5 h, la TLC (DCM: MeOH = 25:1 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto 3 (664 mg), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

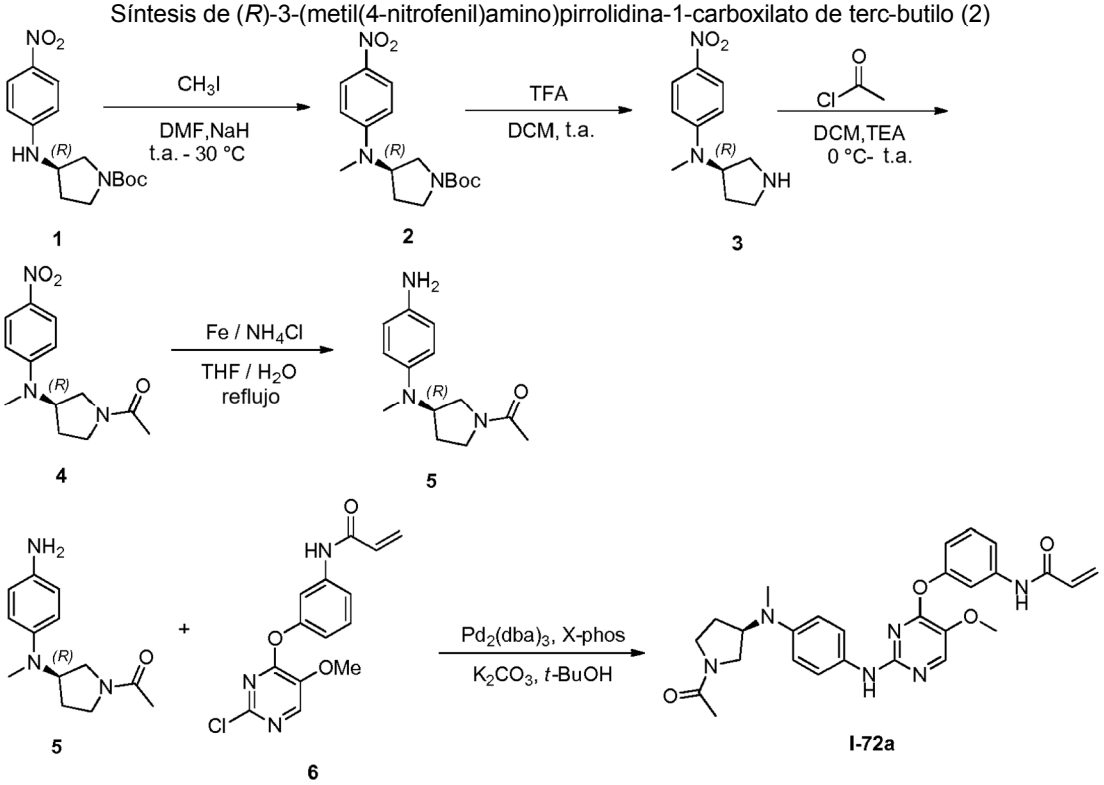
Síntesis de (*S*)-N-(3-(2-(4-(metil(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenilamino)-9H-purin-6-iloxi)fenil)acrilamida (I-71a)

A una disolución del compuesto **3** (1.4 g) en EtOH (20 ml) se añadió HCl ac. (6 ml, 3N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La reacción se inactivó y se hizo básica con $K_2CO_3$ ac. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1 como fase móvil) para dar compuesto **I-71a** (0.31 g, 53.88%, $M+H^+$ = 549.6).

Ejemplo 71

Síntesis de (*R*)-N-(3-(2-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-72a)

Síntesis de (*R*)-3-(metil(4-nitrofenil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2)




A una disolución de (*R*)-3-(4-nitrofenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**1**, 5.1 g) en DMF (50 ml) a 0°C se añadió secuencialmente NaH (0.6 g, dispersión en aceite mineral al 80%) y $CH_3I$ (2.7 g). La mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto **2** (5.38 g) resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*R*)-N-metil-N-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina (3)

Al compuesto bruto **2** (5.3 g) en DCM (15 ml) se añadió TFA (6.8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =1:3 como fase móvil) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para separar la mayor parte del TFA. El residuo resultante se hizo básico con $NaHCO_3$ (ac., 30 ml) y se extrajo con EA (30 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto **3** (4.54 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

(*R*)-1-(3-(metil(4-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-il)etanona (4)

A una disolución del compuesto **3** (4.0 g), TEA (2.31 g) en MeOH (60 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de acetilo (1.84 g). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (25 ml ×4). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el compuesto bruto **4** (3.72 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*R*)-1-(3-((4-aminofenil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)etanona (5)

Una mezcla del compuesto **4** (3.56 g) y Pd/C (310 mg, 10% activado sobre carbón) en THF (60 ml) se hidrogenó con balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción se completara, indicado por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto **5** (3.21 g), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de (*R*)-N-(3-(2-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (I-72a)

Se añadieron secuencialmente el compuesto **5** (3.21 g), compuesto **6** (4.26 g), $K_2CO_3$ (2.87 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.64 g), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.65 g) y t-BuOH (80 ml) al matraz. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo corriente de $N_2$. Después de 17 h, la TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 40~50°C, y después se filtró a través de Celite®. La capa de Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/ EtOH = 20:1 como fase móvil)

para dar el compuesto **I-72a** (1.5 g, 22%, $M+H^+$=503.6).

Ejemplo 72

Ensayos de inhibición de la fosforilación de Tyr223 de Btk

Material y métodos

Cultivo celular y reactivos

La línea de células Ramos se obtuvo de la American Type Culture Collection y se mantuvo a 37°C con 5% de CO2, en medio complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomicina (100 µg/ml). El F(ab')2 de cabra anti-IgM humana-UNLB se obtuvo de SouthernBiotech.

Ensayo de transferencia Western

Las células Ramos se trataron con compuestos en las dosis indicadas durante 45 min a temperatura ambiente, seguido de estimulación con 12 µg/ml de IgM durante 30 min, y después se lisaron. Se llevaron a cabo transferencias Western en el lisado de células usando anticuerpos Phospho-Btk (Tyr223), Phospho-Btk (Tyr551), Btk, Phospho-PLCγ2 (Tyr1217), PLCγ2, Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) y p44/42 MAPK (Erk1/2) (Cell Signaling Technology). La densidad de la banda de transferencia se obtuvo usando el software ImageJ, y la $IC_{50}$ de fosforilación de Btk (Tyr223) se ajustó usando un modelo de regresión no lineal mediante GraphPad Prism versión 4.0.

Ensayo de transferencia Western de pulso y caza para la evaluación de la irreversibilidad del compuesto

Las células Ramos se trataron con el compuesto **I-1** 100 nM durante 45 min. Después las células se volvieron a suspender en medio sin compuesto y se estimularon con IgM 6 µg/ml a las 0, 4, 6 u 8 horas después de haber eliminado el compuesto. Después las células se lisaron tras 30 min de estimulación con IgM. Después se llevaron a cabo los análisis de transferencia West.

Ensayo ELISA de ocupación del sitio objetivo de Btk

Las células Ramos se trataron con el compuesto **I-1** en las concentraciones indicadas durante 1 h, seguido de estimulación con 6 µg/ml de IgM durante 30 min, y después se lisaron. Los lisados se incubaron con el compuesto **I-21** (marcado con biotina) en una concentración final 1 µM en una disolución de PBS, Tween-20 al 0.05%, BSA al 1% mientras se agitaba durante 1 h a temperatura ambiente. Las muestras se transfirieron a una placa ELISA de 96 pocillos recubiertos con estreptavidina y se mezclaron mientras se agitaba durante 1 h a temperatura ambiente. Después se aplicó el anticuerpo para Btk (BD 611116, dilución 1:1000 en PBS + Tween-20 al 0.05% + BSA al 0.5%) y se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de lavar, se añadió anticuerpo de cabra anti-ratón-HRP (Pierce 31432, dilución 1:1000 en PBS + Tween-20 al 0.05% + BSA al 0.5%) y se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. El análisis de ELISA se reveló con la adición de tetrametil-bencidina (TMB) seguido de Disolución de parada y lectura a OD de 450 nM.

Resultados

Los compuestos reducían significativamente la fosforilación de Tyr223 de Btk en células Ramos

Los resultados de este ensayo se mostraban en la siguiente Tabla 1. Los compuestos que tienen una actividad designada como “A” daban una $IC_{50} \leq 10$ nM; compuestos que tienen una actividad designada como "B" daban una $IC_{50}$ 10- 100 nM; compuestos que tienen una actividad designada como "C" daban $IC_{50} > 100$ nM.

Tabla 1

| Compuesto nº | Inhibición de BTK |
|---|---|
| I-1 | A |
| I-2 | A |
| I-3 | A |
| I-4 | A |
| I-5 | A |
| I-6 | A |
| I-7 | B |
| I-8 | A |
| I-9 | A |
| I-10 | A |
| I-11 | B |
| I-12 | B |
| I-13 | A |
| I-14 | B |

| Compuesto nº | Inhibición de BTK |
|---|---|
| I-15 | A |
| I-16 | A |
| I-17 | A |
| I-18 | A |

Las células Ramos se trataron con compuestos en las concentraciones indicadas durante 45 min, y se controlaron la fosforilación de BTK y los potenciales efectores corriente abajo PLCγ2 y Erk. La mayoría de los compuestos inhibieron de forma dependiente de la dosis la fosforilación de la proteína BTK, logrando el compuesto **I-1** la inhibición con $IC_{50}$ 1.1 nM y logrando el compuesto **I-2** la inhibición con $IC_{50}$ 5.0 nM.

Los compuestos I-1 y I-2 inhibían de forma irreversible la fosforilación de BTK en células Ramos

Las células Ramos se trataron con el compuesto **I-1** y el compuesto **I-2** 100 nM durante 45 min, y se controló la inhibición de la fosforilación de BTK 4, 6 y 8 h después de eliminación del compuesto **I-1** y el compuesto **I-2**. La BTK permanecía inhibida hasta 8 h después de tratamiento con el compuesto **I-1** y el compuesto **I-2** unidos covalentemente**,** lo que indicaba que el compuesto **I-1** y el compuesto **I-2** son inhibidores irreversibles fuertes de la proteína BTK.

Los compuestos I-1 y I-2 inhibían de forma irreversible la fosforilación de BTK en células Ramos

El ELISA de ocupación del sitio objetivo de BTK se usó para detectar la proteína BTK libre de las células Ramos tratadas con concentraciones crecientes de compuestos I-1. Como se muestra en la Tabla 2 y Figura 3, la ocupación dependiente de la dosis del compuesto I-1 de las proteínas BTK se correlaciona con su actividad inhibidora de la BTK quinasa, logrando $IC_{50}$ en 0.5 nM.

Tabla 2

| Compuesto I-1 (nM) | OD 450 (media) | Btk libre (pg) |
|---|---|---|
| 3000 | -0.0487 | -689 |
| 750 | -0.0456 | -646 |
| 188 | -0.0207 | -290 |
| 47 | 0.0114 | 168 |
| 12 | -0.0161 | -224 |
| 3 | 0.1219 | 1747 |
| 0.7 | 0.1811 | 2592 |
| 0.2 | 0.1686 | 2414 |
| 0 | 0.3888 | 5560 |

Ejemplo 73

Material y métodos

Cultivo celular y reactivos

Todas las líneas celulares se obtuvieron de la American Type Culture Collection y se mantuvieron a 37°C con 5% de CO2. La línea de células Ramos se mantuvo en medio complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomicina (100 µg/ml). La línea de células NK-92 se mantuvo en medio complementado con suero bovino fetal al 10% y suero de caballo al 10%, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomicina (100 µg/ml), IL-2 10 ng/ml. El F(ab')2 de cabra anti-IgM humana-UNLB se obtuvo de SouthernBiotech. IL-2 se obtuvo de Peprotech.

Ensayo de transferencia Western para Btk

Las células Ramos se trataron con compuestos en las dosis indicadas durante 45 min a temperatura ambiente, seguido de estimulación con 6 µg/ml de anticuerpo anti-IgM durante 30 min, y después se lisaron. Se llevaron a cabo transferencias Western en el lisado de células usando los anticuerpos Phospho-Btk (Tyr223), Phospho-Btk (Tyr551), Btk, Phospho-PLCγ2 (Tyr1217), PLCγ2, Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) y p44/42 MAPK (Erk1/2) (Cell Signaling Technology). La densidad de la banda de transferencia se obtuvo usando el software ImageJ, y la $IC_{50}$ de la fosforilación de Btk (Tyr223) se ajustó usando un modelo de regresión no lineal de GraphPad Prism.

Ensayo de transferencia Western para Jak3 y Stat5

Células NK-92 se trataron con compuestos en las dosis indicadas durante 1 hora en incubador, seguido de estimulación con IL-2 durante 15 minutos. Después se recogieron las células y se lisaron para preparar la extracción celular. Se llevaron a cabo transferencias Western en el lisado celular usando los anticuerpos Phospho-Jak3, Jak3, Phospho-Stat5, Stat5 (Cell Signaling Technology). La intensidad de la banda de transferencia se obtuvo usando el software Image Lab (Bio-Rad), y la $IC_{50}$ del objetivo se generó con GraphPad Prism.

Ensayo de transferencia Western de pulso y caza para la evaluación de la propiedad de unión del compuesto

Las células Ramos se trataron con compuestos 100 nM durante 45 min. Después las células se volvieron a suspender en medio sin compuesto y se estimularon con anticuerpo anti-IgM 6 µg/ml a las 0, 4, 6 u 8 horas después de haber eliminado el compuesto. Después las células se lisaron tras 30 min de estimulación con anticuerpo anti-IgM. Después se llevó a cabo los análisis de transferencia Western.

Ensayo ELISA de ocupación del sitio objetivo de Btk

Las células Ramos se trataron con compuestos en las concentraciones indicadas durante 1 h, seguido de estimulación con 6 µg/ml de anticuerpo anti-IgM durante 30 min, y después se lisaron. Los lisados se incubaron con el compuesto **I-21** (marcado con biotina) en una concentración final 1 µM en una disolución de PBS, Tween-20 al 0.05%, BSA al 1% mientras se agitaba durante 1 h a temperatura ambiente. Las muestras se transfirieron a una placa ELISA de 96 pocillos recubiertos con estreptavidina y se mezclaron mientras se agitaba durante 1 h a temperatura ambiente. Después se aplicó el anticuerpo para Btk (BD 611116, 1:1000 diluido en PBS + Tween-20 al 0.05% + BSA al 0.5%) y se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de lavar, se añadió anticuerpo de cabra anti-ratón-HRP (Pierce 31432, 1:1000 diluido en PBS + Tween-20 al 0.05% + BSA al 0.5%) y se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. El análisis de ELISA se reveló con la adición de tetrametilbencidina (TMB) seguido de Disolución de parada y lectura a OD de 450 nM.

Resultados

1. Los compuestos reducían significativamente la fosforilación de Btk Tyr223 en células Ramos

Los resultados del ensayo de transferencia Western para Btk se mostraban en la siguiente Tabla 3. Los compuestos que tienen una actividad designada como “A” daban una $IC_{50} \leq 10$ nM; compuestos que tienen una actividad designada como "B" daban una $IC_{50}$ 10-100 nM; compuestos que tienen una actividad designada como "C" daban $IC_{50} \geq 100$ nM. “N/A” significa que el compuesto no se ha analizado.

Tabla 3

| Compuesto nº | Inhibición de Btk |
|---|---|
| | A: ≤10 nM<br>B: 10~100 nM<br>C: ≥ 100nM |
| I-1 | A |
| I-2 | A |
| I-3 | A |
| I-4 | A |
| I-5 | A |
| I-6 | A |
| I-7 | B |
| I-8 | N/A |
| I-9 | A |
| I-10 | A |
| I-11 | B |
| I-12 | B |
| I-13 | A |
| I-14 | B |
| I-15 | A |
| I-16 | A |
| I-17 | A |
| I-18 | A |
| I-19 | A |
| I-20 | A |
| I-21 | N/A |
| I-22 | C |
| I-23a | B |
| I-24a | B |
| I-25a | A |
| I-26a | B |
| I-27a | A |
| I-28a | B |
| I-29a | C |
| I-30a | A |
| I-31a | A |

| Compuesto nº | Inhibición de Btk |
|---|---|
| I-32a | A |
| I-33a | B |
| I-34a | A |
| I-35a | A |
| I-36a | B |
| I-37a | B |
| I-38a | B |
| I-39a | B |
| I-40a | A |
| I-41a | B |
| I-42a | A |
| I-43a | A |
| I-44a | A |
| I-45a | B |
| I-46a | B |
| I-47a | A |
| I-48a | A |
| I-49a | A |
| I-50a | B |
| I-51a | A |
| I-52a | A |
| I-53a | A |
| I-54a | A |
| I-55a | C |
| I-56a | A |
| I-57a | A |
| I-58a | A |
| I-59a | A |
| I-60a | A |
| I-61a | A |
| I-62a | A |
| I-63a | A |
| I-64a | A |
| I-65a | A |
| I-66a | A |
| I-67a | B |
| I-68a | B |
| I-69a | B |
| I-70a | B |
| I-71a | A |
| I-72a | A |

Se da la imagen de la transferencia Western de ejemplo de varios de los compuestos anteriores debajo del panel izquierdo en la figura 4, mientras que PCI-32765 servía como inhibidor positivo de Btk. Se presentan curvas de $IC_{50}$ en el panel de la derecha en la figura 4.

2. Los compuestos reducían la fosforilación de Jak3 en células NK-92

Los resultados del ensayo de transferencia Western para Jak3 se muestran en la siguiente tabla 4. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" daban una $IC_{50}$ ≤200 nM; compuestos que tienen una actividad designada como "B" daban una $IC_{50}$ 200~400 nM; compuestos que tienen una actividad designada como "C" daban una $IC_{50}$≥400 nM.

Tabla 4

| Compuesto nº | Inhibición de Jak3 |
|---|---|
| | A: ≤ 200 nM<br>B: 200~400 nM |
| | C: ≥ 400 nM |
| I-1 | A |
| I-2 | B |
| I-25a | C |

3. Los compuestos reducían la fosforilación de Stat5 en células NK-92

Se mostraban los resultados del ensayo de transferencia Western para Stat5 en la siguiente Tabla 5. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" daban una $IC_{50}$ ≤200 nM; compuestos que tienen una actividad designada como "B" daban una $IC_{50}$ 200~400 nM; compuestos que tienen una actividad designada como "C" daban una $IC_{50}$≥400 nM.

Tabla 5

| Compuesto nº | Inhibición de Stat5 |
|---|---|
| | A: ≤200 nM<br>B: 200~400 nM<br>C: ≥ 400 nM |
| I-1 | C |
| I-2 | B |
| I-3 | B |
| I-4 | B |
| I-5 | B |
| I-6 | B |
| I-7 | C |
| I-9 | B |
| I-10 | B |
| I-11 | C |
| I-12 | B |
| I-13 | C |
| I-14 | C |
| I-15 | C |
| I-16 | C |
| I-17 | C |
| I-18 | B |
| I-23a | C |
| I-25a | C |
| I-30a | A |
| I-31a | C |
| I-32a | C |
| I-33a | C |
| I-34a | C |
| I-35a | B |
| I-36a | B |
| I-37a | C |
| I-38a | C |
| I-39a | C |
| I-40a | C |
| I-41a | B |
| I-42a | C |
| I-43a | B |
| I-44a | B |
| I-45a | B |
| I-46a | C |
| I-47a | B |
| I-48a | B |
| I-49a | C |
| I-50a | C |
| I-51a | C |
| I-52a | C |
| I-53a | C |
| I-54a | C |
| I-56a | B |
| I-57a | B |
| I-58a | C |

4. Ensayo de transferencia Western de pulso y caza para evaluar la propiedad de unión de los compuestos

Como se muestra en las figuras 5A y 5B, el resultado después de tratamiento con el compuesto I-1 y I-2 y eliminación, es que se observó efecto a largo plazo de la inhibición después de la eliminación de los compuestos de hasta 8 horas. Esta fuerte unión del compuesto a la enzima objetivo indica la unión fuerte del compuesto I-1 y I-2, que se diseñó químicamente para la unión covalente a la proteína Btk en la posición específica.

Como se muestra en las figuras 5A y 5B, los compuestos I-1 y I-2 inhibían la fosforilación de Btk en células Ramos 8 horas después de la eliminación. Las células Ramos se trataron con compuesto I-1 y compuesto I-2 100 nM durante 45 min, y se controló la inhibición de la fosforilación de Btk 4, 6 y 8 horas después de la eliminación del compuesto I-1 y compuesto I-2. La Btk permanecía inhibida hasta 8 h después de tratamiento con el compuesto I-1 y compuesto I-2 unido por enlace covalente, lo que indicaba que el compuesto I-1 y compuesto I-2 son inhibidores irreversibles fuertes de la proteína Btk.

5. Ensayo ELISA de ocupación del sitio objetivo de Btk

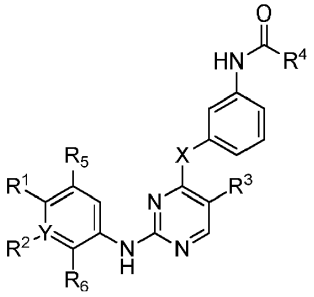
Se usó el ELISA de ocupación del sitio objetivo de Btk para detectar la proteína Btk libre de las células Ramos tratadas con concentraciones crecientes de varios compuestos. La ocupación dependiente de la dosis de los compuestos de las proteínas Btk se correlaciona con su actividad inhibidora de quinasa Btk como se muestra en la tabla 6 a continuación y en las figuras 6A-6L.

Tabla 6

| Compuesto nº | Ensayo de ocupación de Btk ($IC_{50}$) |
|---|---|
| | A: ≤ 10 nM<br>B: 10~100 nM<br>C: ≥ 100nM |
| I-1 | A |
| I-10 | B |
| I-13 | A |
| I-20 | A |
| I-25a | A |
| I-58a | A |

La presente descripción se ilustra además mediante las siguientes realizaciones de ejemplo. Estas realizaciones no definen el alcance de la materia objeto reivindicada:

1. Un compuesto de fórmula (I):




(I)

en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^c$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$ en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno;

$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y

X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

en donde al menos uno de $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ no es H;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la realización 1, en donde $R^1$ es H, y $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$.

3. El compuesto de la realización 1, en donde $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es metilo.

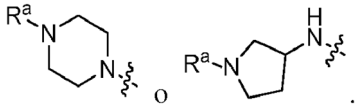
4. El compuesto de la realización 1, en donde $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es anillo cíclico de 3-7 miembros.

5. El compuesto de la realización 4, en donde el anillo cíclico de 3-7 miembros es anillo cíclico $C_3$.

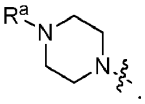
6. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 3-5, en donde $R^d$ es alquilo $C_2$ sustituido con OZ, y Z es metilo.

7. El compuesto de la realización 1, en donde $R^1$ es anillo cíclico de 3-7 miembros sustituido con $R^a$.

8. El compuesto de la realización 7, en donde $R^1$ es



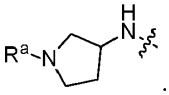
9. El compuesto de la realización 8, en donde $R^1$ es



10. El compuesto de la realización 9, en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi $C_{1-4}$.

11. El compuesto de la realización 9 o 10, en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con fluoro o alquilo $C_{1-8}$ sustituido con fluoro.

12. El compuesto de la realización 8, en donde $R^1$ es



13. El compuesto de la realización 12, en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi $C_{1-4}$.

14. El compuesto de la realización 12 o 13, en donde $R^a$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con fluoro o alquilo $C_{1-8}$ sustituido con fluoro.

15. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^2$ es H.

16. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^2$ es halógeno.

17. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^2$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

18. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^5$ es H.

19. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^5$ es halógeno.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde $R^5$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

21. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^6$ es H.

22. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^6$ es halógeno.

23. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-14, en donde $R^6$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

24. El compuesto de la realización 1, en donde $R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$.

25. El compuesto de la realización 1, en donde $R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$.

26. El compuesto de la realización 1, en donde $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$.

27. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 24-26, en donde el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 5 miembros.

28. El compuesto de la realización 27, en donde el anillo cíclico de 5 miembros es anillo heterocíclico.

29. El compuesto de la realización 28, en donde el anillo heterocíclico de 5 miembros comprende un átomo de N.

30. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 24-29, en donde el alquilo $C_{1-4}$ es alquilo $C_2$.

31. El compuesto de la realización 30, en donde Z es metilo.

32. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-31, en donde $R^3$ es H.

33. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-31, en donde $R^3$ es halógeno.

34. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-31, en donde $R^3$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

35. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-34, en donde $R^2$, $R^5$ o $R^6$ es H o halógeno y $R^3$ es halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

36. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-35, en donde $R^4$ es alquenilo $C_2$ no sustituido.

37. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-35, en donde $R^4$ es alquenilo $C_2$ sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$.

38. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-37, en donde X es O.

39. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-37, en donde X es alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

40. El compuesto de la realización 39, en donde X es alquilo $C_{1-4}$ no sustituido.

41. El compuesto de la realización 40, en donde X es $CH_2$.

42. El compuesto de la realización 39, en donde X es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con halógeno.

43. El compuesto de la realización 42, en donde X es $CF_2$.

44. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-37, en donde X es $NR^b$, y $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

45. El compuesto de la realización 44, en donde $R^b$ es H.

46. El compuesto de la realización 44, en donde $R^b$ es alquilo $C_{1-8}$.

47. El compuesto de la realización 46, en donde $R^b$ es alquilo $C_{1-4}$.

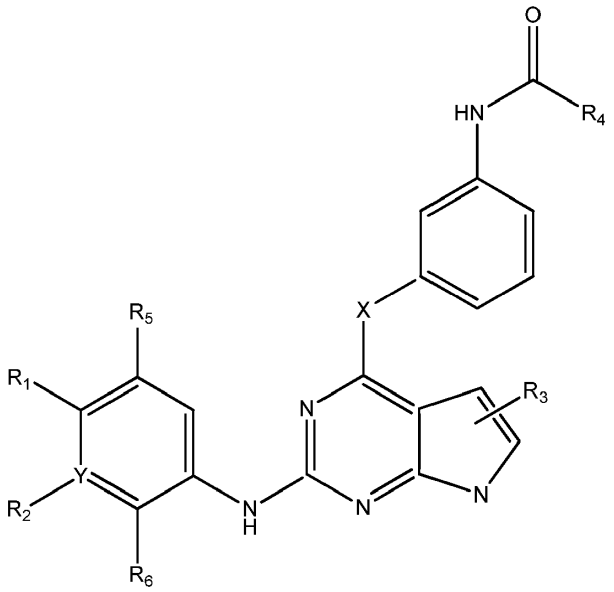
48. El compuesto de la realización 46 o 47, en donde el alquilo $C_{1-4}$ o alquilo $C_{1-8}$ está sustituido con halógeno.

49. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-48, en donde Y es CH.

50. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-48, en donde Y es CF o N.

51. El compuesto de la realización 1, que se selecciona del grupo que consiste en el compuesto I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25 y 1-41.

52. Un compuesto de fórmula (II):



(II)

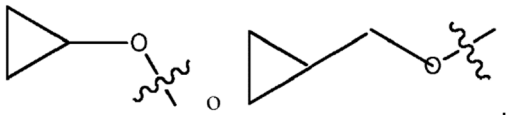
en donde

$R^1$ es H, o

$NR^cR^d$ en donde $R^c$ es H, alquilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, y $R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$; o

$NR^eR^f$ en donde $R^e$ es alquilo $C_{1-4}$, y $R^f$ es anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno; o

$OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

53. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ es H, y $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros,

opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o metilo.

54. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es metilo.

55. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ es $NR^cR^d$ y $R^c$ es anillo cíclico de 3-7 miembros.

56. El compuesto de la realización 55, en donde el anillo cíclico de 3-7 miembros es anillo cíclico $C_3$.

57. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 54-56, en donde $R^d$ es alquilo $C_2$ sustituido con OZ, y Z es metilo.

58. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ es $NR^eR^f$, $R^e$ es alquilo $C_{1-4}$, y $R^f$ es anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

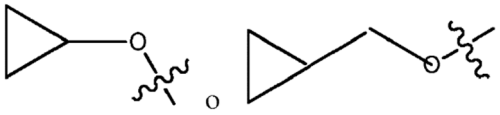
59. El compuesto de la realización 58, en donde el anillo cíclico de 3-7 miembros es anillo cíclico de 5 miembros.

60. El compuesto de la realización 59, en donde el anillo cíclico de 5 miembros es anillo heterocíclico.

61. El compuesto de la realización 60, en donde el anillo heterocíclico de 5 miembros comprende un átomo de N.

62. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 58-61, en donde el anillo cíclico de 3-7 miembros está sustituido con $FCH_2CH_2$-.

63. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ es $OR^g$ y $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



.

64. El compuesto de la realización 63, en donde el alquilo $C_{1-4}$ es alquilo $C_2$.

65. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^2$ es H.

66. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^2$ es halógeno.

67. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^2$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

68. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^5$ es H.

69. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^5$ es halógeno.

70. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^5$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

71. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^6$ es H.

72. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^6$ es halógeno.

73. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-64, en donde $R^6$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

74. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$.

75. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$.

76. El compuesto de la realización 52, en donde $R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$.

77. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 74-76, en donde el anillo cíclico de 3-7 miembros es un anillo cíclico de 5 miembros.

78. El compuesto de la realización 77, en donde el anillo cíclico de 5 miembros es anillo heterocíclico.

79. El compuesto de la realización 78, en donde el anillo heterocíclico de 5 miembros comprende un átomo de N.

80. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 74-79, en donde el alquilo $C_{1-4}$ es alquilo $C_2$.

81. El compuesto de la realización 80, en donde Z es metilo.

82. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-81, en donde $R^3$ es H.

83. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-81, en donde $R^3$ es halógeno.

84. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-81, en donde $R^3$ es alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

85. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-84, en donde $R^2$, $R^5$ o $R^6$ es H o halógeno y $R^3$ es halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$.

86. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-85, en donde $R^4$ es alquenilo $C_2$ no sustituido.

87. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-85, en donde $R^4$ es alquenilo $C_2$ sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$.

88. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-87, en donde X es O.

89. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-87, en donde X es alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

90. El compuesto de la realización 89, en donde X es alquilo $C_{1-4}$ no sustituido.

91. El compuesto de la realización 90, en donde X es $CH_2$.

92. El compuesto de la realización 89, en donde X es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con halógeno.

93. El compuesto de la realización 92, en donde X es $CF_2$.

94. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-87, en donde X es $NR^b$, y $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno.

95. El compuesto de la realización 94, en donde $R^b$ es H.

96. El compuesto de la realización 94, en donde $R^b$ es alquilo $C_{1-8}$.

97. El compuesto de la realización 96, en donde $R^b$ es alquilo $C_{1-4}$.

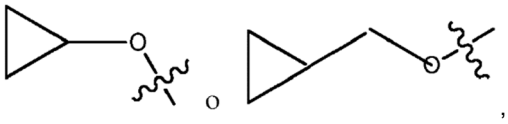
98. El compuesto de la realización 96 o 97, en donde alquilo el $C_{1-4}$ o alquilo $C_{1-8}$ está sustituido con halógeno.

99. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-98, en donde Y es CH.

100. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-98, en donde Y es CF.

101. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-98, en donde Y es N.

102. El compuesto de la realización 52, en donde $R^1$ es $OR^g$ en donde $R^g$ es alquilo $C_{1-4}$ sustituido con $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3(O)_2S$-, $CF_3O$-,



y $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ son H.

103. El compuesto de la realización 102, en donde $R^g$ es alquilo $C_2$ sustituido con $CH_3O$-.

104. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-103, en donde al menos uno de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ no es H.

105. El compuesto de la realización 52, que se selecciona del grupo que consiste en el compuesto I-10, I-11, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39 y I-40.

106. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-105 mezclado con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

107. A compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-105, para usar en terapia.

108. Un método para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-105 o una composición farmacéutica de la realización 106.

109. Uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-105, para la fabricación de un medicamento.

110. Una combinación para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada en un sujeto, cuya combinación comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-105 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una cantidad eficaz de un segundo agente profiláctico o terapéutico para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada en un sujeto.

111. Un método para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la combinación de la realización 110.

112. Un método para inhibir una actividad de una tirosina quinasa de Bruton (Btk o BTK) o una quinasa Janus (JAK) en una célula o sujeto, cuyos métodos comprenden administrar a una célula o sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-105 o una composición farmacéutica de la reivindicación 106 o una combinación de la realización 110.

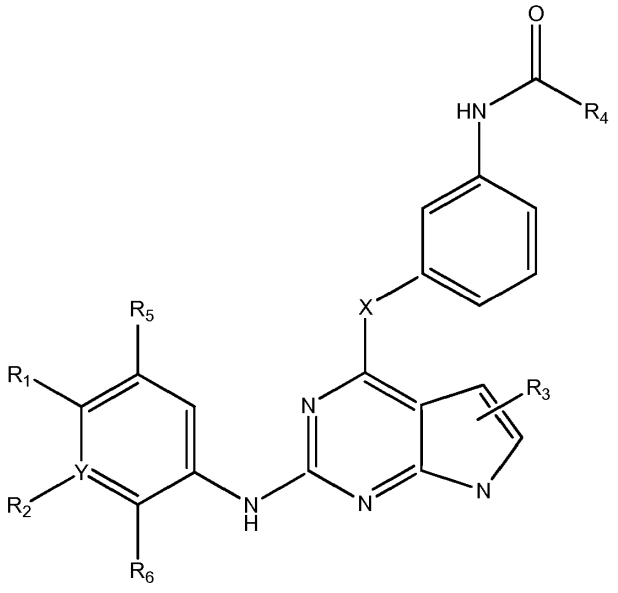
113. El método de la realización 112, en donde la JAK es JAK1, JAK2 o JAK3.

114. El método de la realización 112 o 113, que se usa para tratar y/o prevenir un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada en el sujeto.

115. El método de la realización 114, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello y cáncer pancreático

116. El método de cualquiera de las realizaciones 112-115, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el compuesto I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40 y I-41.

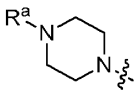
117. A compuesto de fórmula (III):




(III)

en donde

$R^1$ es




en donde $R^a$ es CO-alquil $C_{1-4}$-CONH-(alquil $C_{1-4}$-O)$_m$-alquil $C_{1-4}$-NH-(marcador detectable), siendo m un número entero 1-4;

$R^2$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^3$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^5$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$,; o

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno

Y es CH opcionalmente sustituido con halógeno o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

118. El compuesto de la realización 117, en donde en $R^a$ alquilo $C_{1-4}$ es alquilo $C_2$.

119. El compuesto de la realización 117 o 118, en donde m es 3.

120. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 117-119, en donde el marcador detectable es biotina.

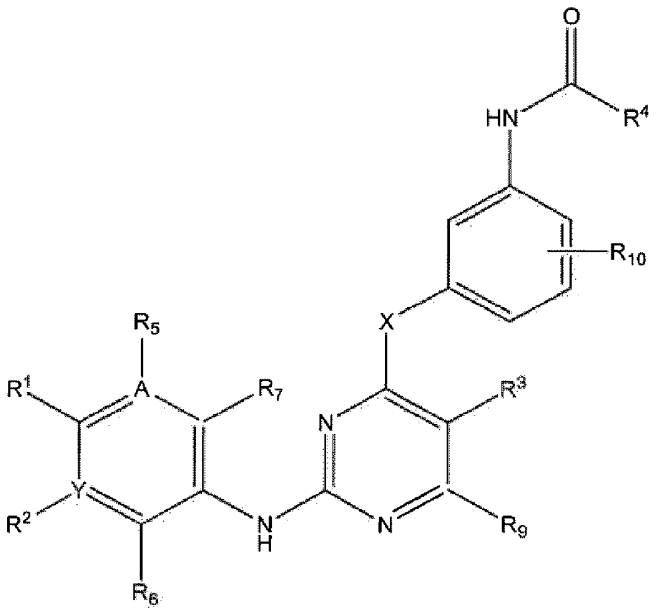
121. El compuesto de la realización 117, que es el compuesto I-42.

122. A compuesto según cualquiera de las realizaciones 117-121 para usar en ensayo.

La descripción detallada expuesta antes se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente invención. Sin embargo, la invención descrita y reivindicada en la presente memoria no está limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria, porque estas realizaciones pretenden ilustrar diversos aspectos de la invención. De hecho, diferentes modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Dichas modificaciones también se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (Ia):




(Ia)

en donde

$R^1$ es

$NR^cR^d$ en donde

$R^c$ es un anillo cíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N, el H unido al átomo de N se sustituye por $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$, y

$R^d$ es H, alquilo $C_{1-4}$, alquenilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho alquilo $C_{1-4}$, alquenilo $C_{1-4}$ o anillo cíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$, en donde Z, $R_{11}$, $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^2$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{2-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^3$ es hidroxilo, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^5$ está ausente, es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{2-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^6$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{2-4}$; o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^7$ es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{2-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^9$ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^{10}$ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquilamina ($NR_{11}R_{12}$), en donde $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$; o

$R^1$ y $R^5$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$ o estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $R_8CO$, en donde $R_8$ es alquilo $C_{1-4}$ o estando dicho ciclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con $SO_2(CH_2)_qH$, en donde q es 1-4; o

$R^1$ y $R^2$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, dicho alquilo $C_{1-4}$ además opcionalmente sustituido con halógeno o OZ, en donde Z es H o alquilo $C_{1-4}$ o uno o más miembros de dicho anillo cíclico de 3-7 miembros es opcionalmente parte de un grupo carbonilo o grupo sulfonilo; o

$R^2$ y $R^6$ son parte del anillo cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con OZ o $NR_{11}R_{12}$ en donde Z, $R_{11}$ y $R_{12}$ son independientemente H o alquilo $C_{1-4}$;

$R^4$ es alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$, $-CH_2OCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$;

X es O, alquilo $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $NR^b$, en donde $R^b$ es H o alquilo $C_{1-8}$ opcionalmente sustituido con halógeno;

Y es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N; y

A es C, CH opcionalmente sustituido con halógeno o N;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde $R^2$ es H o halógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde $R^3$ es alcoxi $C_{1-4}$.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde $R^5$, $R^6$ y $R^7$ son cada uno H.

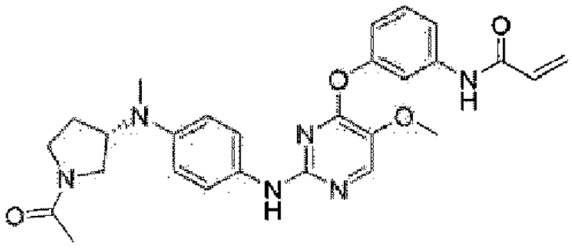
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde $R^9$ y $R^{10}$ son cada uno H.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde $R^4$ es alquenilo $C_2$ no sustituido,

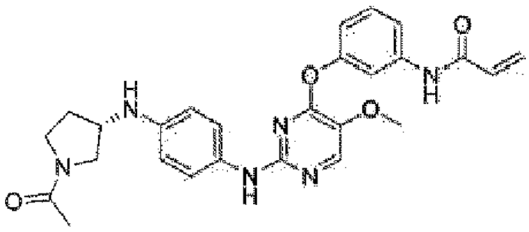
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X es O.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde Y y A son cada uno C.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

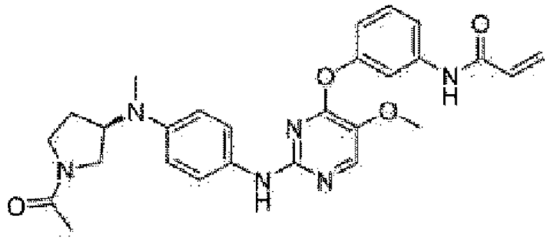


I-58a



I-66a

' y



I-72a

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, mezclado con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad inmunológicamente relacionada o lupus.

12. El uso de la reivindicación 11, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello y cáncer pancreático.

**Figura 1A**

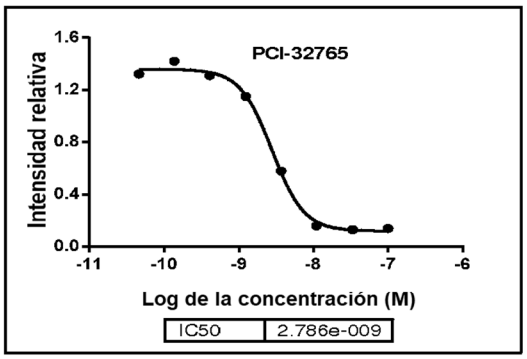



**Figura 1B**

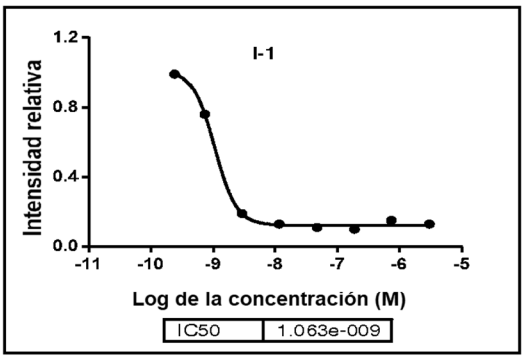



**Figura 1C**

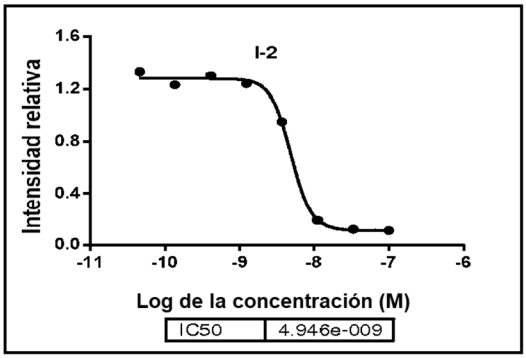



**Figura 2A**

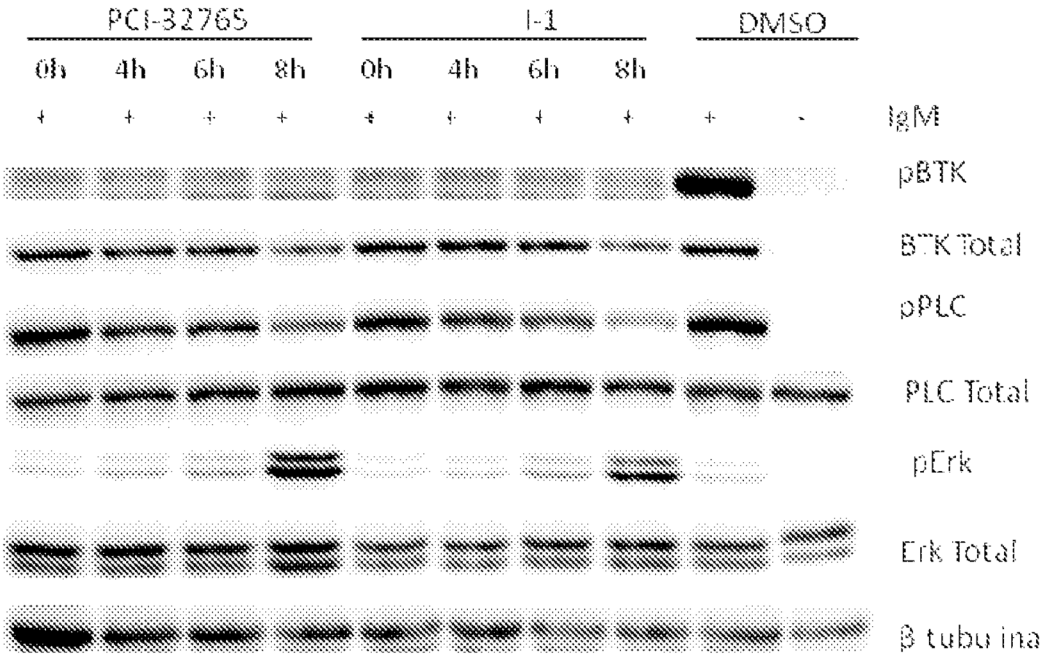


**Figura 2B**

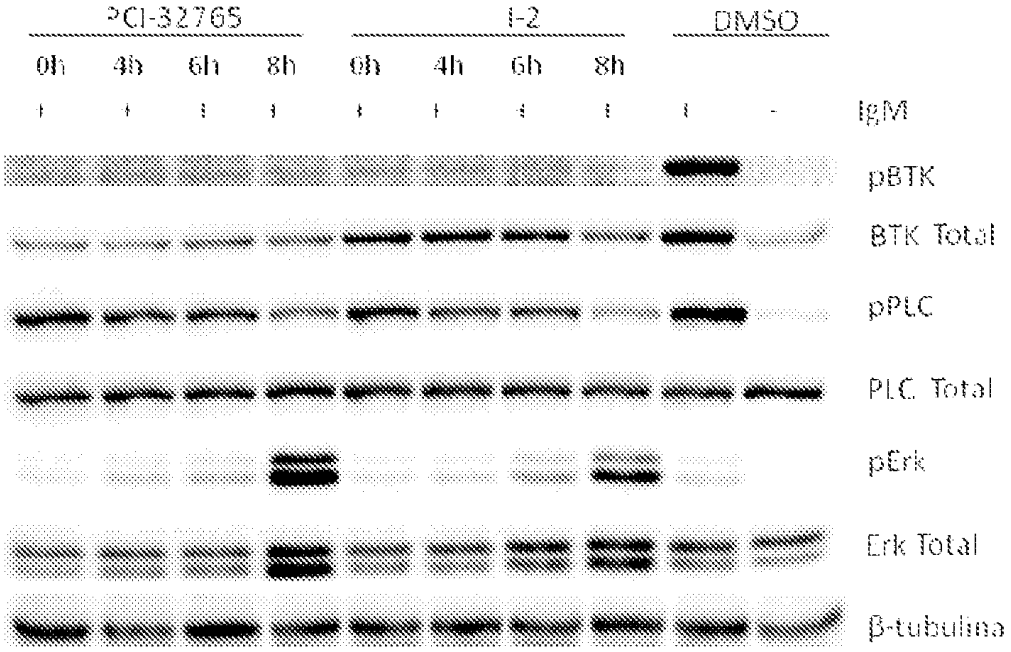



**Figura 3**

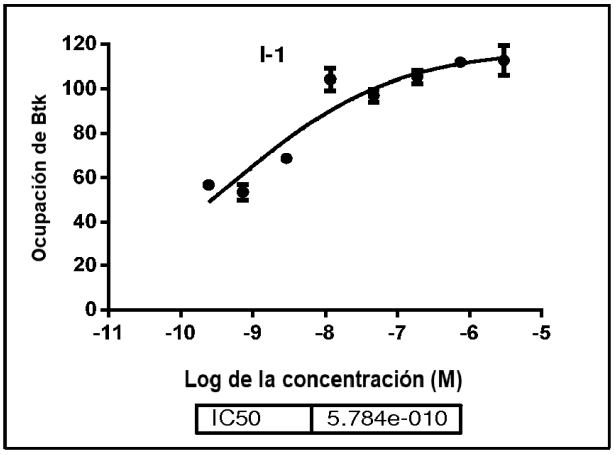



**Figura 4A**

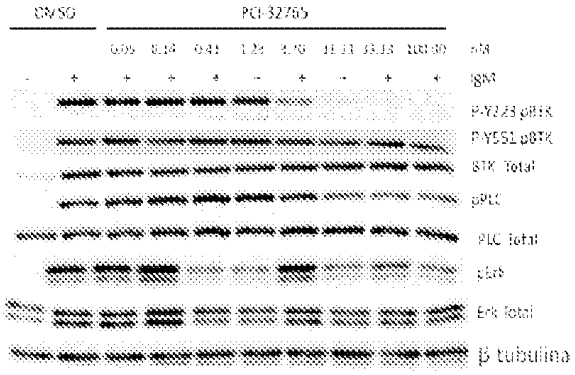



**Figura 4B**

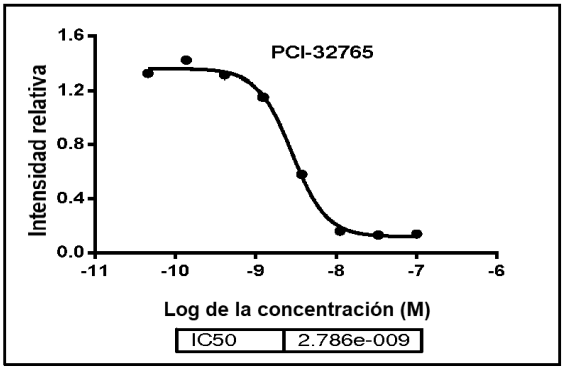


**Figura 4C**

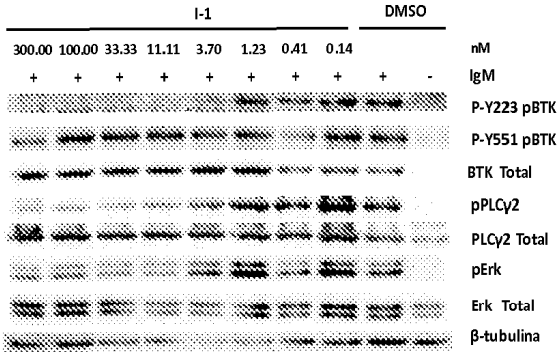



**Figura 4D**

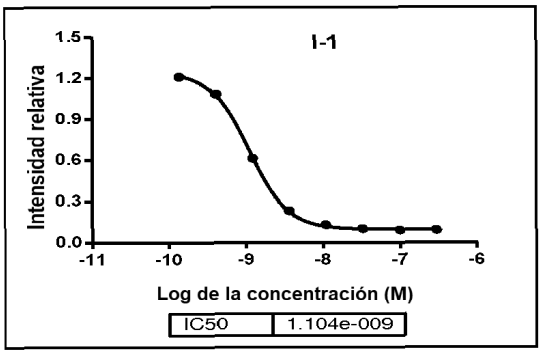



**Figura 4E**

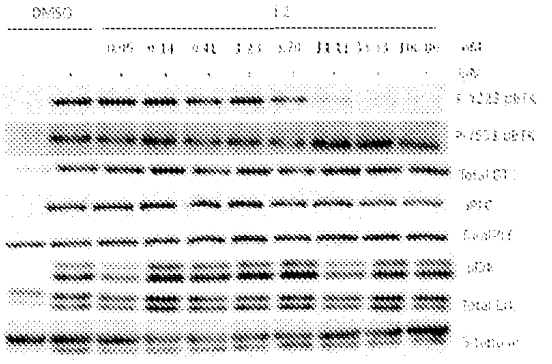



**Figura 4F**

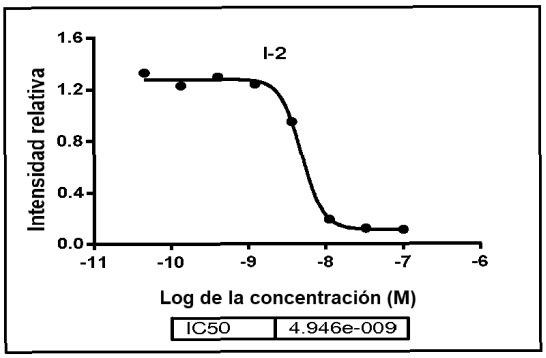



**Figura 4G**

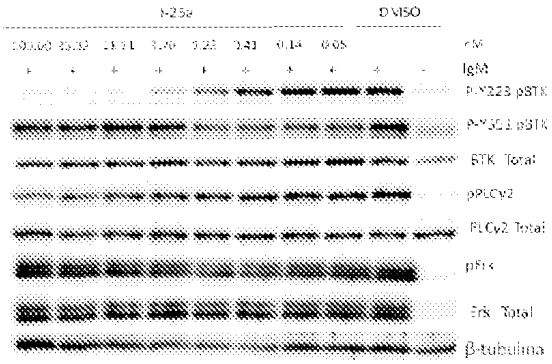



**Figura 4H**

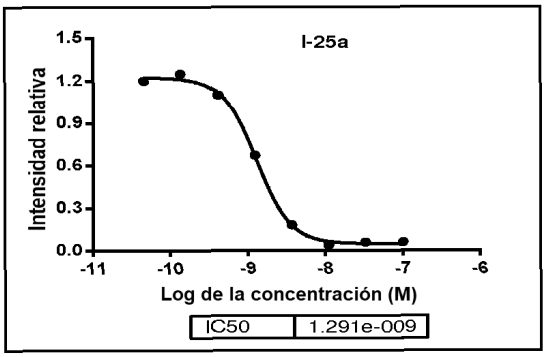



**Figura 4I**

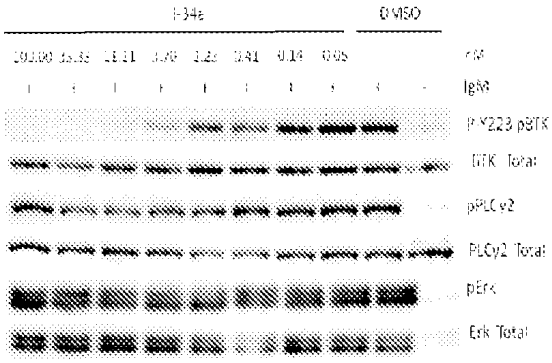



**Figura 4J**

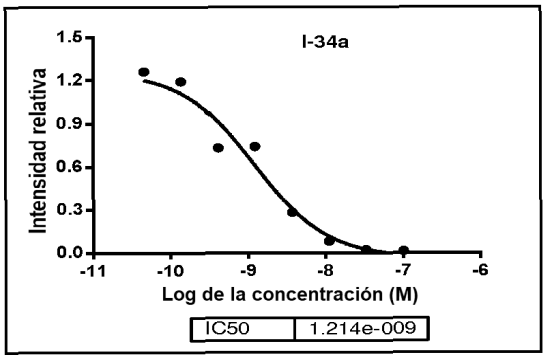


**Figura 4K**

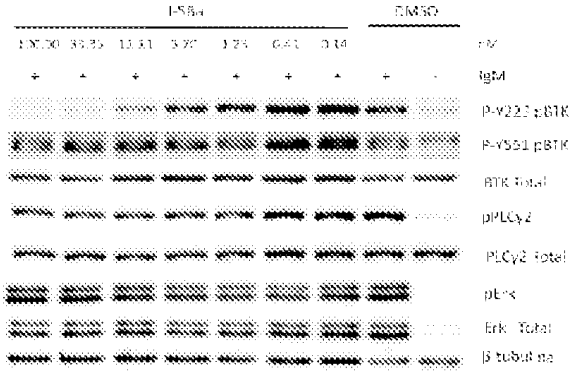



**Figura 4L**

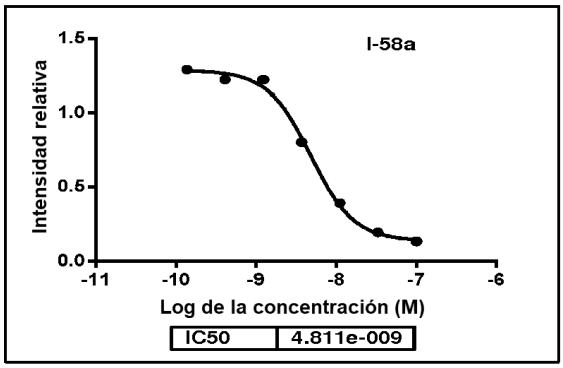



**Figura 4M**

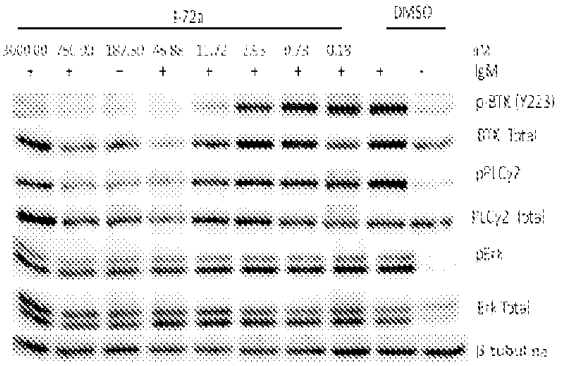



**Figura 4N**

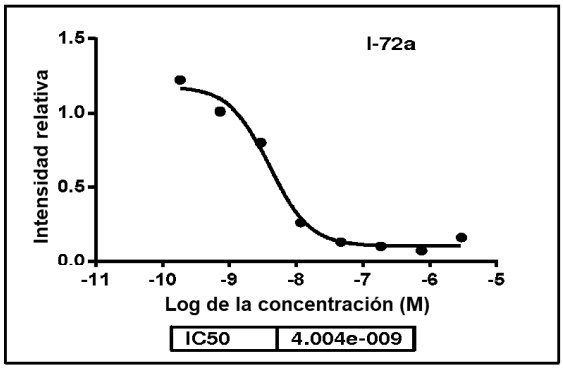



**Figura 5A**

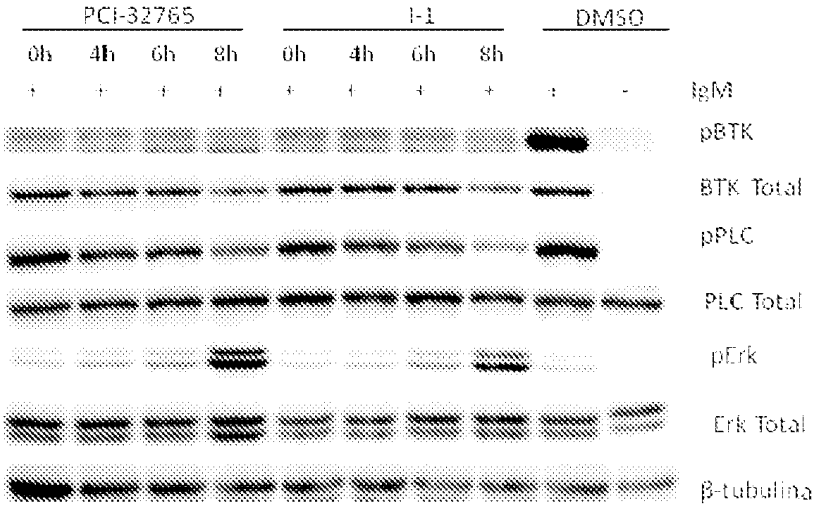


**Figura 5B**

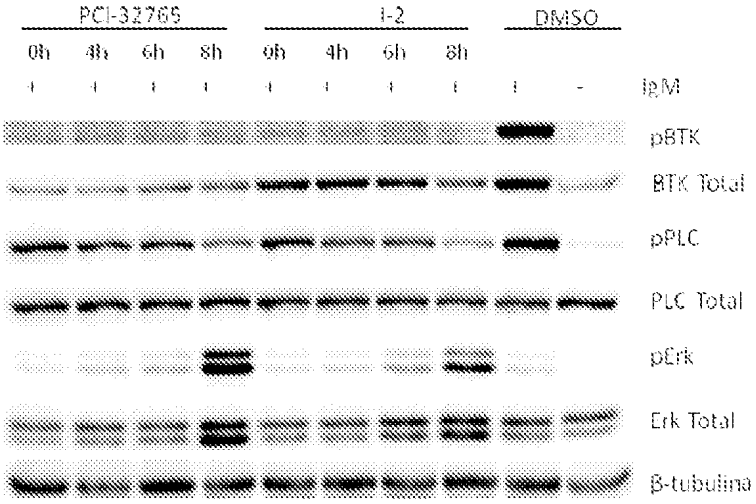



**Figura 6A**

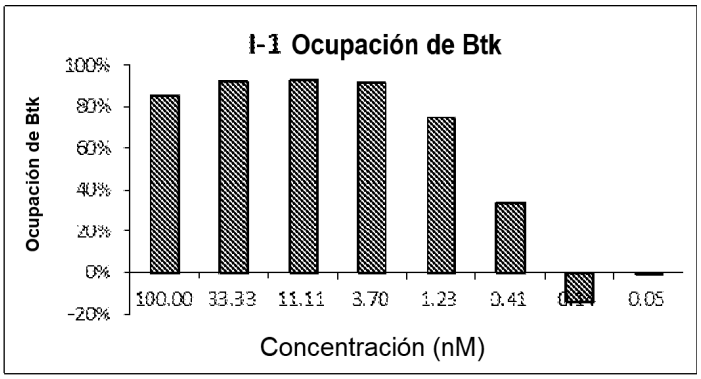



**Figura 6B**

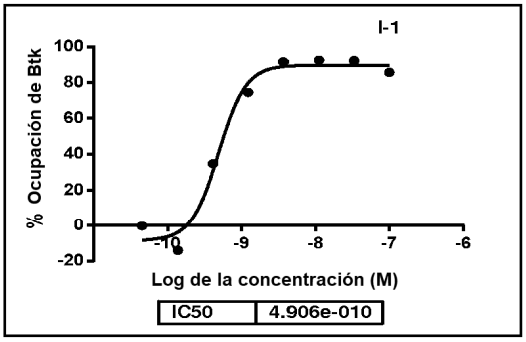



**Figura 6C**

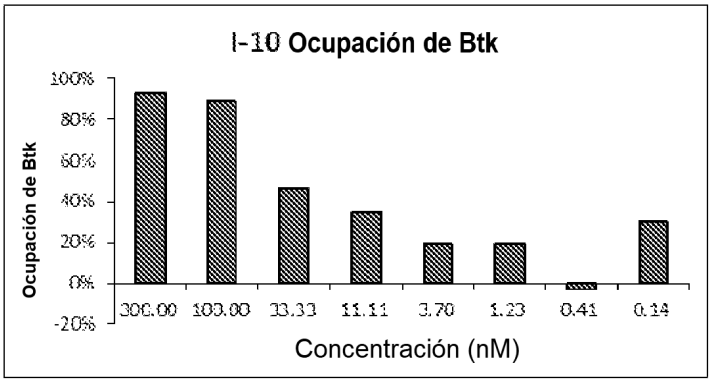



**Figura 6D**

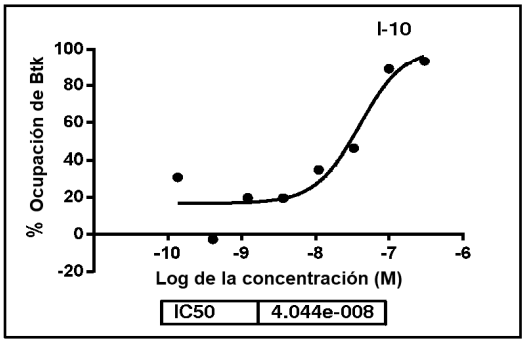


Figura 6E

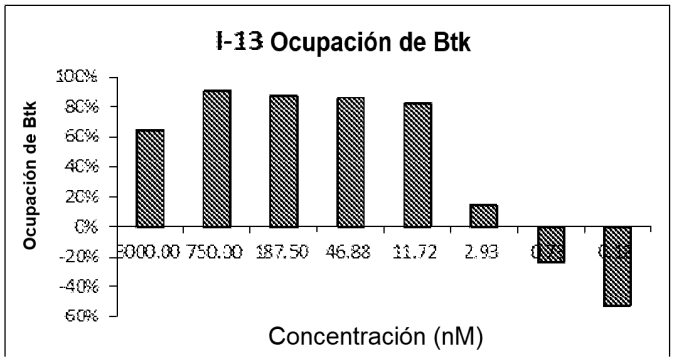



Figura 6F

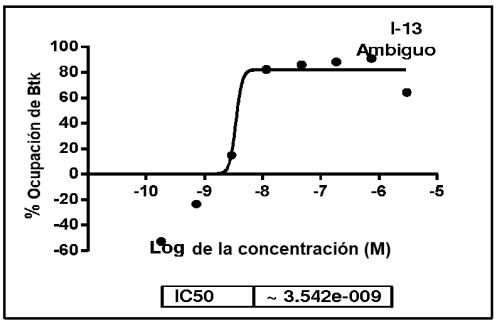



Figura 6G

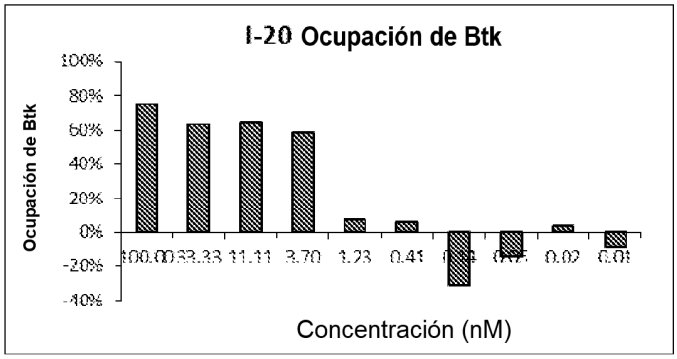



Figura 6H

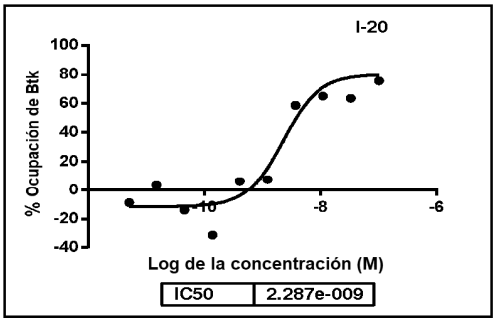



Figura 6I

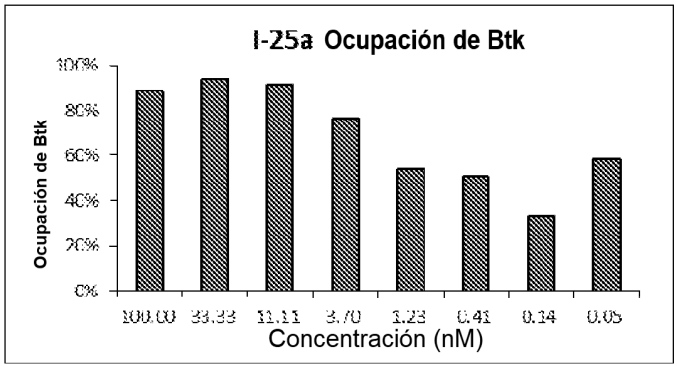



Figura 6J

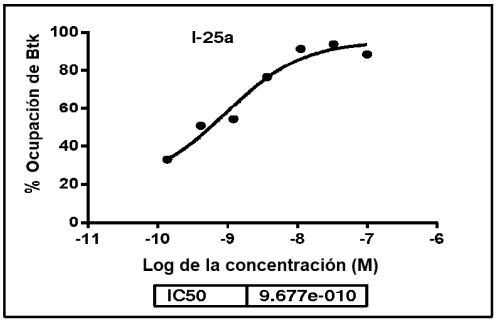
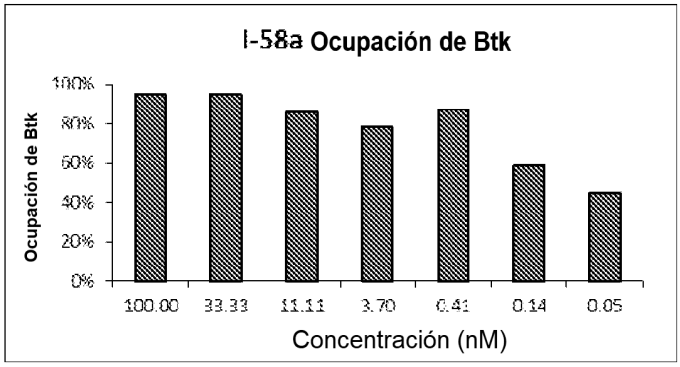



Figura 6K



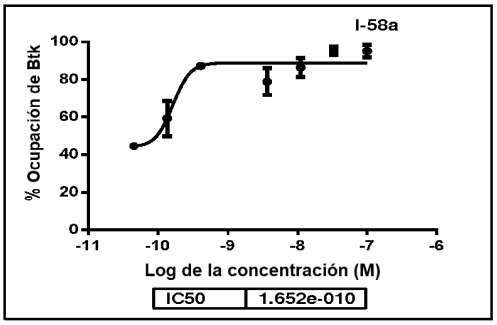


Figura 6L