

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 058**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2015 PCT/KR2015/010784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16060443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2015 E 15850314 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3207035**

54 Título: **Compuestos y composiciones destinados a modular las actividades de quinasa de EGFR mutante**

30 Prioridad:

**13.10.2014 US 201462063394 P**

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

**30.06.2020**

73 Titular/es:

**YUHAN CORPORATION (100.0%)  
74 Noryangjin-ro, Dongjak-gu  
Seoul 06927, KR**

72 Inventor/es:

**SUH, BYUNG-CHUL;  
SALGAONKAR, PARESH DEVIDAS;  
LEE, JAEKYOO;  
KOH, JONG SUNG;  
SONG, HO-JUHN;  
LEE, IN YONG;  
LEE, JAESANG;  
JUNG, DONG SIK;  
KIM, JUNG-HO y  
KIM, SE-WON**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 770 058 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones destinados a modular las actividades de quinasa de EGFR mutante

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos que muestran actividad de inhibición contra ciertas formas mutadas de EGFR.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] Las proteínas quinasas catalizan la transferencia del fosfato terminal desde ATP o GTP al grupo hidroxilo de residuos de proteínas de tirosina, serina y/o treonina. Las proteínas quinasas se clasifican en familias por los sustratos que fosforilan, por ejemplo, las proteínas tirosina quinasas (PTK) y las proteínas serina/treonina quinasas. La fosforilación a través de la proteína quinasa produce un cambio funcional de la proteína diana (sustrato) al cambiar la actividad enzimática, ubicación celular o asociación con otras proteínas. Las proteínas quinasas juegan un papel vital en la variedad de procesos celulares; proliferación celular, supervivencia celular, metabolismo, utilización de carbohidratos, síntesis de proteínas, angiogénesis, crecimiento celular y respuesta inmune.

[0003] La mala regulación de las proteínas quinasas se ha implicado en numerosas enfermedades y trastornos tales como trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastornos inflamatorios y autoinmunes (por ejemplo, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y síndrome del intestino inflamatorio, y psoriasis), enfermedades óseas (p. ej., osteoporosis), trastornos metabólicos (p. ej., diabetes), trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, enfermedades oculares, enfermedades cardiovasculares, cáncer, reestenosis, sensación de dolor, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas.

[0004] Entre ellos, la sobreexpresión y la regulación errónea de EGFR se encuentra comúnmente en mama, pulmón, páncreas, cabeza y cuello, así como en tumores de vejiga. EGFR es un miembro de proteína tirosina quinasa transmembrana de la familia de receptores erbB. Tras la unión de un ligando de factor de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el receptor puede dimerizarse con EGFR o con otro miembro de la familia como erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) y erbB4 (HER4). La dimerización de los receptores erbB conduce a la fosforilación de residuos clave de tirosina en el dominio intracelular y secuencialmente a la estimulación de numerosas vías de transducción de señales intracelulares involucradas en la proliferación y supervivencia celular. La mala regulación de la señalización de la familia erbB promueve la proliferación, la invasión, la metástasis, la angiogénesis y la supervivencia del tumor y se ha descrito en muchos cánceres humanos como el pulmón y el seno.

[0005] Por lo tanto, la familia erbB es una diana racional para el desarrollo de fármacos contra el cáncer y un número de compuestos orientados a EGFR o erbB2 ahora están clínicamente disponibles, incluyendo gefitinib (IRESSA™) y erlotinib (TARCEVA™), el primer inhibidor de la generación. Se informó que las mutaciones activadoras de EGFR más comunes, L858R y del E746-A750, eran sensibles al tratamiento con gefitinib o erlotinib, pero finalmente adquirieron resistencia a la terapia con gefitinib o erlotinib, principalmente debido a la mutación del residuo gatekeeper T790M, que se detecta aproximadamente en la mitad de los pacientes clínicamente resistentes, lo que resulta en mutantes dobles, L858R/T790M y del E746-A750/T790M.

[0006] La importancia biológica y clínica de los mutantes de EGFR se ha reconocido en el campo y varios segundos fármacos de generaciones tales como BIBW2992 (afatinib), HKI-272 y PF0299804 están en desarrollo y eficaz contra la mutación de resistencia T790M pero muestran una fuerte inhibición concurrente de tipo silvestre (WT) EGFR, que causa efectos adversos graves. Por lo tanto, todavía existe una fuerte necesidad de compuestos que inhiban potentemente mutantes únicos y dobles de EGFR, así como que sean selectivos sobre EGFR de WT para proporcionar una terapia clínica efectiva y segura para las enfermedades asociadas o mediadas por mutantes de EGFR.

[0007] Otro ejemplo de misregulación de las proteínas quinasas que se ha implicado en numerosas enfermedades y trastornos es Janus quinasa (JAK) 3. En contraste con la expresión relativamente omnipresente de miembro de la familia Janus, JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 se expresa predominantemente en linaje hematopoyético como células NK, células T y células B y células epiteliales intestinales. Dirigirse a JAK3 podría ser una estrategia útil para generar una nueva clase de fármacos inmunosupresores. Debido a la expresión primaria en las células hematopoyéticas, un inhibidor de JAK3 altamente selectivo debería tener efectos precisos sobre las células inmunes y defectos pleiotrópicos mínimos. La selectividad de un inhibidor de JAK3 también tendría ventajas sobre los actuales fármacos inmunosupresores ampliamente utilizados, que tienen objetivos abundantes y diversos efectos secundarios. Un inhibidor de JAK3 podría ser útil para tratar enfermedades autoinmunes, y la leucemia y el linfoma mediados por JAK3.

[0008] Por ejemplo, también se identificaron mutaciones somáticas de JAK3 en una minoría de leucemia aguda megacarioblástica (LMCA) de los pacientes, tanto en niños con síndrome de Down como adultos sin síndrome de Down, y en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Además, la activación de JAK3 se identificó en varios trastornos linfoproliferativos, incluidos el linfoma de células del manto, el linfoma de Burkitt, la leucemia/linfoma de células T humanas, el linfoma/leucemia de células T adultas inducidas por virus-1 y el linfoma anaplásico de células

grandes. Se demostró que la activación constitutiva de la vía JAK3/STAT tiene un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de las células de leucemia y linfoma y en el fenotipo invasivo. Por lo tanto, la activación constitutiva de JAK3, que puede ser el resultado de mutaciones activadoras de JAK3, es una característica frecuente de varias leucemias y linfomas, de modo que la inhibición selectiva de JAK3 podría ser un objetivo terapéutico.

[0009] Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de compuestos que inhiben de forma selectiva y potente JAK3 de tipo silvestre y mutante, así como son selectivos sobre otros miembros de la familia JAK para proporcionar una terapia clínica eficaz y segura para las enfermedades asociadas o mediadas por JAK3.

[0010] El documento US 2010/0029610 describe compuestos heteroarilo para su uso como inhibidores de proteínas quinasas. El documento WO 2011060295 describe inhibidores de la proteína quinasa que son derivados de pirropirimidina y pirazolopirimidina para tratar enfermedades y trastornos de proliferación celular. El documento WO 2013014448 describe compuestos de 2-(2,4,5-anilino-sustituido) pirimidina para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones médicas mediadas a través de ciertas formas mutadas de receptores de factor de crecimiento epidérmico. J Med Chem, 2014, 57, 20, 8249 describe inhibidores del factor de crecimiento epidérmico.

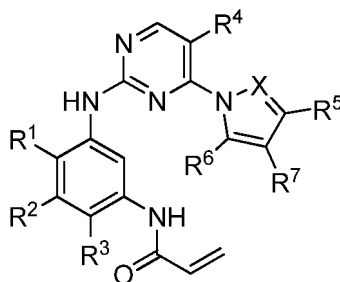
[0011] También existe una necesidad para métodos de administración de dichos compuestos, formulaciones farmacéuticas y medicamentos a pacientes o sujetos en necesidad del mismo.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0012] La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos que presentan actividad de inhibición contra ciertas formas mutadas de EGFR.

[0013] La invención proporciona derivados de pirimidina representados por la Fórmula (I) y su uso para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer, rechazo del aloinjerto, enfermedad del huésped del injerto contra, diabética retinopatía, neovascularización coroidea debido a la edad relacionada con la degeneración macular, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión del pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía del prematuridad, aterosclerosis, restenosis, asma, rechazo de trasplante, inflamación, trombosis enfermedad intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus, pancreatitis crónica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

[0014] Tales compuestos tienen la fórmula general (I) así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



### I

en donde:

X es CH o N;

R<sup>1</sup> es H, R<sup>8</sup> o -OR<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno es opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-5</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o CF<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o 6-10 miembros monocíclico o arilo bicíclico, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, C<sub>1-3</sub> alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>8</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo o el C<sub>3-7</sub> cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno o -OR<sup>8</sup>, y en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está sustituido opcional e independientemente con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, o C(O)NHR<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono o nitrógeno) con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NHR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup><sub>2</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup> o C<sub>2-4</sub> alqueno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0015] La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos. Los métodos para elaborar estos compuestos se describen en el presente documento. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en métodos para inhibir la actividad enzimática, particularmente uno o más mutantes EGFR y actividad quinasa JAK3, y se pueden usar en un método para tratar enfermedades o síntomas de enfermedades en un mamífero, particularmente cuando la inhibición de la actividad quinasa, puede afectar el resultado de la enfermedad.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

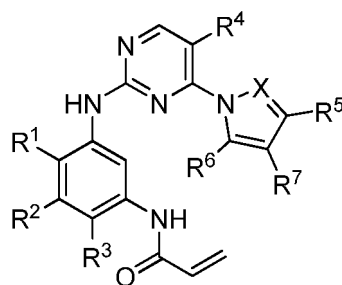
[0016] La figura 1 muestra la visualización de transferencias Western que muestran los resultados de la inhibición del nivel de fosforilación del EGFR mutante en comparación con el EGFR de tipo silvestre.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

[0017] La presente invención proporciona un grupo de derivados de aminopirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles para inhibir una o más quinazinas y para el tratamiento de enfermedades y trastornos que están mediados por la proteína quinasa, por ejemplo, enfermedades y trastornos celulares proliferativos tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones, enfermedades cardiovasculares y enfermedades y trastornos neurodegenerativos. La presente invención también proporciona métodos para sintetizar y administrar los derivados de aminopirimidina. La presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. La invención también proporciona intermedios útiles generados durante la síntesis de los compuestos derivados de aminopirimidina.

[0018] La presente invención proporciona composiciones que pueden ser usados en procedimientos para modular la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR mutantes) y/o Janus quinasa 3 (JAK3). Los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de mutantes EGFR o JAK3.

[0019] En una primera forma de realización, proporcionada en este documento es un compuesto de Fórmula (I), estereoisómero individual, o mezcla de isómeros.



## I

en donde:

X es CH o N;

R<sup>1</sup> es H, R<sup>8</sup> o -OR<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno es opcional e independientemente sustituido en una o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-5</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o CF<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o 6-10 miembros monocíclico o arilo bicíclico, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, C<sub>1-3</sub> alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>8</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo es opcionalmente sustituido con halógeno o -OR<sup>8</sup>, y en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup> o C(O)NHR<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

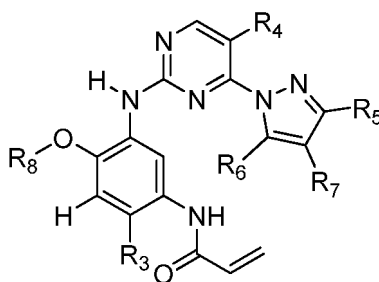
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono o nitrógeno) con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NHR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup><sub>2</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup> o C<sub>2-4</sub> alqueno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0020]** En una segunda forma de realización, proporcionada en este documento es un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



## II

en donde:

R<sup>3</sup> es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituidos con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido de forma independiente y en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno es opcional e independientemente sustituido en una o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-5</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o 6-10 miembros monocíclico o arilo bicíclico, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, C<sub>1-3</sub> alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>8</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo es opcionalmente sustituido con halógeno o -OR<sup>8</sup>, y en donde el heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup> o C(O)NHR<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

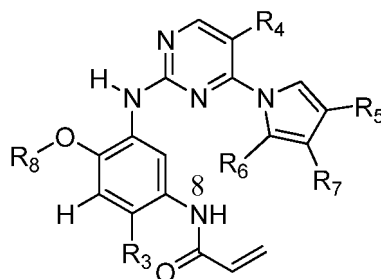
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono o nitrógeno) con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NHR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>; y

R<sup>13</sup> se selecciona de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup> o C<sub>2-4</sub> alqueno.

**[0021]** En una tercera realización, proporcionada en este documento es un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



### III

en donde:

- 20  $R^3$  es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituidos con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^{11}R^{12}$ , o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con  $R^{13}$ ; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno es opcional e independientemente sustituido en una o más átomos de nitrógeno con  $R^8$ ;
- 25  $R^4$  es hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-5}$  cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o  $CF_3$ ;
- $R^5$  es hidrógeno,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con  $R^{13}$ ;
- 30  $R^6$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;
- $R^7$  es hidrógeno,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR^8$ ,  $C_{1-3}$  alquilo,  $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ , o  $C(O)NR^{11}R^{12}$ , en donde cada n es independientemente 1 o 2;
- $R^8$  se selecciona de  $C_{1-6}$  alquilo o  $C_{3-7}$  cicloalquilo;
- 35  $R^9$  se selecciona de  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el  $C_{1-6}$  alquilo o  $C_{3-7}$  cicloalquilo es opcionalmente sustituido con halógeno o  $-OR^8$ , y en donde el heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con  $-R^8$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$  o  $C(O)NHR^8$ ;
- $R^{10}$  es  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo o  $(CH_2)_nNR^9R^8$ , en donde cada n es independientemente 1 o 2;
- 40  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

- 45 i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo,  $-OR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$  o  $-NR^{11}R^{12}$ ; o
- 50 ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono o nitrógeno) con  $-R^8$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)NHR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2NH_2$ , o  $-SO_2NR^{8,2}$ ; y

55  $R^{13}$  se selecciona de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $R^8$ ,  $-OR^8$  o  $C_{2-4}$  alquenilo.

60 **[0022]** En ciertas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III),  $R^1$  es  $-OCH_3$ ;  $R^4$  es H,  $-CH_3$ , F o Cl;  $R_5$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo, *N*-metilo pirrolidinilo, *N*-metilo pirazolilo o fenilo;  $R^8$  es metilo; y n es 1.

65 **[0023]** En ciertas realizaciones adicionales,  $R^2$  es H;  $R^6$  es H;  $R^3$  es morfolino, *N*-metilo piperazinilo, piperidinilo, acetidinilo, pirrodinilo, 4-acetilpiperidinilo, *N,N*-dimetilamino, 1,4-oxazepan-4-ilo o 4-metilo-1,4-, -diazepan-1-ilo; y  $R^7$  es  $-(CH_2) NR^9R^{10}$  o  $-(CH_2) NR^{11}R^{12}$ .

**[0024]** En realizaciones adicionales,  $R^9$  es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, o ciclobutilmetilo; y  $R^{10}$  es metilo,

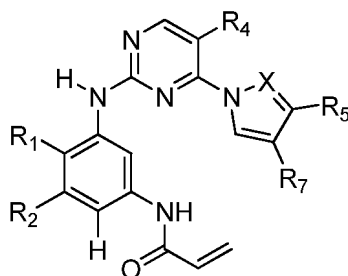
etilo, propilo, ciclopropilmetilo, oxetanilo, oxetanometilo, N-metiazetino, N,N-dimetileto, o metoxietilo; y  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  es acetidinilo, 3-hidroxi acetidinilo, 3-metoxi acetidinilo, pirrolidinilo, (S)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (R)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidinilo, (3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metilpiperazinilo, azamorfolinilo, N-metilazapiperazinilo, N-acetilo piperazinilo, o tiomorfolinilo.

**[0025]** En ciertas realizaciones adicionales,  $\text{R}_5$  es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, 2-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-piridilo, 4-piridilo o fenilo.

**[0026]** En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (II), o (III),  $\text{R}^7$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$  o  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ .

**[0027]** En ciertas realizaciones adicionales,  $\text{R}^9$  es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, o ciclobutilmetilo; y  $\text{R}^{10}$  es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, oxetanilo, oxetanometilo, N-metiazetino, N,N-dimetileto, o metoxietilo; y  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  es acetidinilo, 3-hidroxi acetidinilo, 3-metoxi acetidinilo, pirrolidinilo, (S)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (R)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidinilo, (3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidinilo, piperidinilo morfolinilo, N-metilpiperazinilo, azamorfolinilo, N-metilazapiperazinilo, N-acetilo piperazinilo o tiomorfolinilo.

**[0028]** En una cuarta realización, proporcionada en este documento es un compuesto de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IV

en donde:

X es CH o N;

$\text{R}^1$  es H,  $\text{R}^8$  o  $-\text{OR}^8$ ;

$\text{R}^2$  es hidrógeno;  $\text{C}_{1-6}$  alquilo; arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros; o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con  $\text{R}^{13}$ , y en donde el heteroarilo tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^4$  es hidrógeno,  $\text{C}_{1-4}$  alquilo,  $\text{C}_{3-5}$  cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o  $\text{CF}_3$ ;

$\text{R}_5$  es hidrógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  alquilo,  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con  $\text{R}^{13}$ ;

$\text{R}^7$  es hidrógeno,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ ,  $\text{C}_{1-3}$  alquilo,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$  o  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , en donde cada n es independientemente 1 o 2;

$\text{R}^8$  se selecciona de  $\text{C}_{1-6}$  alquilo o  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquilo;

$\text{R}^9$  se selecciona de  $\text{C}_{1-6}$  alquilo,  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el  $\text{C}_{1-6}$  alquilo o  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquilo es opcionalmente sustituido con halógeno o  $-\text{OR}^8$ , y en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con  $-\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$  o  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ ;

$\text{R}^{10}$  es  $\text{C}_{1-6}$  alquilo,  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquilo o  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^9$ , en donde cada n es independientemente 1 o 2;

$\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  o  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido,



en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido con  $-R^8$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)NHR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2NH_2$ , o  $-SO_2NR^{8_2}$ ; y

5  $R^{13}$  se selecciona de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $R^8$ ,  $-OR^8$  o  $C_{2-4}$  alqueno.

[0029] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (IV),  $R^1$  es H;  $R^2$  es furanilo, tiofenilo, N-metilo pirazolilo o fenilo;  $R^4$  es H,  $-CH_3$ , F o Cl;  $R^5$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo, N-metilo pirrolilo, pirazolilo N-metilo, o fenilo; y n es 1.

10 [0030] En ciertas realizaciones adicionales,  $R^5$  es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, 2-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-piridilo, 4-piridilo o fenilo.

15 [0031] En ciertas realizaciones adicionales,  $R^7$  es  $-(CH_2)NR^9R^{10}$  o  $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$ .

[0032] En otras realizaciones adicionales,  $R^9$  es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, o ciclobutilmetilo; y  $R^{10}$  es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, oxetanilo, oxetanometilo, N-metiazetino, N,N-dimetiletilo, o metoxietilo; y  $NR^{11}R^{12}$  es acetidinilo, 3-hidroxi acetidinilo, 3-metoxi acetidinilo, pirrolidinilo, (S)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (R)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidinilo, (3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidinilo, piperidinilmorfolinilo, N-metilpiperazinilo, azamorfolinilo, N-metilazapiperazinilo, N-acetilo piperazinilo o tiomorfolinilo.

20 [0033] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (IV),  $R^5$  es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, 2-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-piridilo, 4-piridilo o fenilo.

25 [0034] En una quinta realización, proporcionada en este documento es un compuesto de Fórmula (I), fórmula (II), o de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  es  $-OCH_3$ ; y n es 1.

[0035] En una sexta realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^1$  es H; y n es 1.

30 [0036] En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0037] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de proteína de la enfermedad mediada por quinasa en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención (tal como un compuesto de Fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal y la enfermedad inmune.

35 [0038] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para inhibir al menos un mutante de EGFR selectivamente en comparación con EGFR de tipo silvestre, en la muestra biológica o en un paciente, que comprende poner en contacto la muestra biológica con o administración al paciente del compuesto de acuerdo con la invención, o una composición del mismo (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable). El al menos un mutante puede ser del E746-A750, L858R o T790M. El al menos un mutante puede ser al menos un doble mutante seleccionado de del E746-A750/T790M o L858R/T790M.

40 [0039] Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para inhibir la Janus quinasa 3 (JAK3) selectivamente en comparación con otras quinasas, en una muestra biológica o en un paciente, que comprende poner en contacto la muestra biológica con o administrar al paciente el compuesto de la invención, o una composición de la misma, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal que incluye leucemia y linfoma (células B y células T) y enfermedades inmunes que incluyen artritis, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes.

45 [0040] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de la proteína mediada por quinasa, que comprende un compuesto de la invención (tal como un compuesto de Fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingredientes activos. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en una composición farmacéutica para inhibir al menos un mutante de EGFR selectivamente en comparación con EGFR de tipo silvestre, que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingredientes activos.

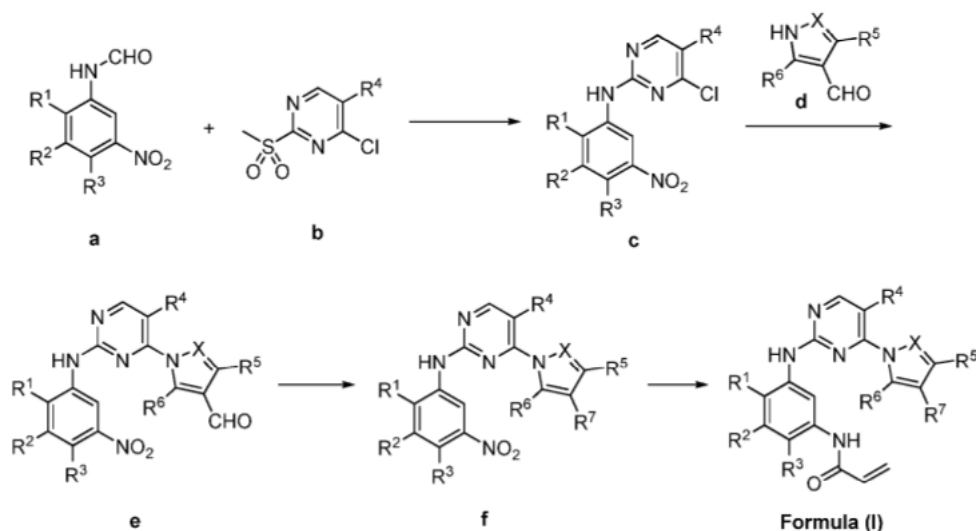
50 [0041] El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto mayor tal como "arilalquilo" o "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o desde 1-8 átomos de carbono (a menos que se indique lo contrario) e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, N-propilo, iso-propilo, N-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, N-pentilo, isopentilo, N-hexilo y similares. Un alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

55

- 5 **[0042]** El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillo de hidrocarburo policíclico e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentilo, y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.
- [0043]** El término "hetero" se refiere a la sustitución de miembro de al menos un átomo de carbono en un sistema de anillo con al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre y oxígeno.
- 10 **[0044]** El término "heterocicloalquilo" significa un anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y de hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, oxígeno, sulfona, o sulfóxido. Un grupo heterocicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-heteroátomo en el grupo de anillo siempre que el grupo de anillo no se vuelva aromático por su presencia.
- 15 **[0045]** Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen acetidinilo, aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.
- 20 **[0046]** Tal como se utiliza aquí, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.
- [0047]** Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a los grupos alquilo anteriormente unidos a través de oxígeno, ejemplos de los cuales incluyen metoxi, etoxi, iso-propoxi, terc-butoxi, y similares. Además, alcoxi también se refiere a poliéteres tales como  $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ , y similares. Un alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.
- 25 **[0048]** Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos e incluye, por ejemplo, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye un anillo de fenilo fusionado con un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático. El término "arilo" se puede usar indistintamente con "anillo de arilo", "grupo aromático" y "anillo aromático". "Los grupos heteroarilo tienen de 4 a 14 átomos, de los cuales 1 a 9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos en un grupo aromático de 5-8 miembros. Un arilo o heteroarilo puede ser un grupo aromático mono o bicíclico. Los grupos arilo y heteroarilo típicos incluyen, por ejemplo, fenilo, quinolinilo, indazoilo, indolilo, dihidrobenzodioxinilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, piridilo, pirimidinilo, 3-metilpiridilo, benzotienilo, 2,4,6-tribromofenilo, 4-etilbenzotienilo, furanilo, 3,4-dietilfuranilo, naftilo, 4,7-dicloronaftilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol y similares. Un arilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.
- 30 **[0049]** Tal como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ , y similares.
- 35 **[0050]** Tal como se utiliza aquí, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a  $-OH$ .
- [0051]** Como se usa en este documento, el término "amino" se refiere a  $-NH_2$ .
- 40 **[0052]** Tal como se utiliza aquí, el término "hidroxialquilo" se refiere a cualquier derivado de hidroxilo de radical alquilo. El término "hidroxialquilo" incluye cualquier radical alquilo que tenga uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxi.
- 45 **[0053]** Un "sustituyente", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto molecular que está unido covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un sustituyente de anillo puede ser un resto tal como un halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo u otro grupo que está unido covalentemente a un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es un miembro del anillo. Los sustituyentes de grupos aromáticos generalmente están unidos covalentemente a un átomo de carbono del anillo. El término "sustitución" se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno en una estructura molecular con un sustituyente, de modo que no se exceda la valencia en el átomo designado, y tal que un compuesto químicamente estable (es decir, un compuesto que puede aislarse, caracterizarse, y probarse para la actividad biológica) resulta de la sustitución.
- 50 **[0054]** Como se describió anteriormente, ciertos grupos pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados distintos de hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, con uno o más grupos adecuados (que pueden ser iguales o diferentes). Ciertos grupos, cuando están sustituidos, están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente. Los sustituyentes adecuados incluyen halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, amino y similares.
- 55 **[0055]** Los compuestos y/o intermedios de la presente invención pueden ser proporcionados por (i) un método de preparación de un compuesto de fórmula (c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (a) con un compuesto de fórmula (b) en presencia de la primera base en el primer solvente orgánico (ver Esquema 1); (ii) un método para
- 60 **[0055]** Los compuestos y/o intermedios de la presente invención pueden ser proporcionados por (i) un método de preparación de un compuesto de fórmula (c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (a) con un compuesto de fórmula (b) en presencia de la primera base en el primer solvente orgánico (ver Esquema 1); (ii) un método para
- 65 **[0055]** Los compuestos y/o intermedios de la presente invención pueden ser proporcionados por (i) un método de preparación de un compuesto de fórmula (c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (a) con un compuesto de fórmula (b) en presencia de la primera base en el primer solvente orgánico (ver Esquema 1); (ii) un método para

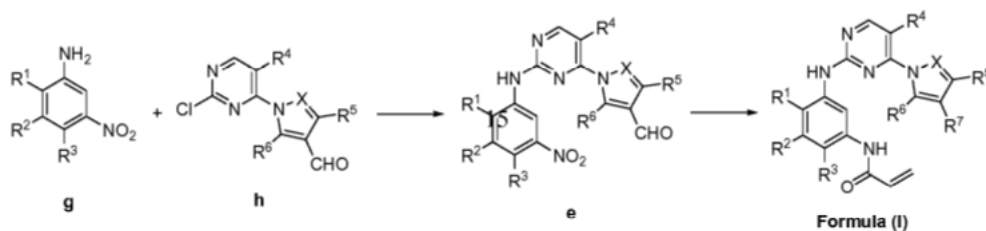
preparar un compuesto de fórmula (e) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (c) con intermedios heteroarilo (d) en presencia de la segunda base, en el segundo disolvente orgánico (véase el Esquema 1); (iii) un método para preparar un compuesto de fórmula (f) mediante aminación reductora del compuesto de fórmula (e) y derivados de amina usando un agente reductor en el tercer disolvente (véase el Esquema 1); (iv) un método para preparar un compuesto de Fórmula (l) mediante la reducción del compuesto de fórmula (f) usando un agente reductor en el cuarto disolvente y seguido de la formación de amida en presencia de cloruro de aciloilo, la tercera base en el quinto disolvente (ver Esquema 1). Se puede preparar un compuesto de Fórmula (l) de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1



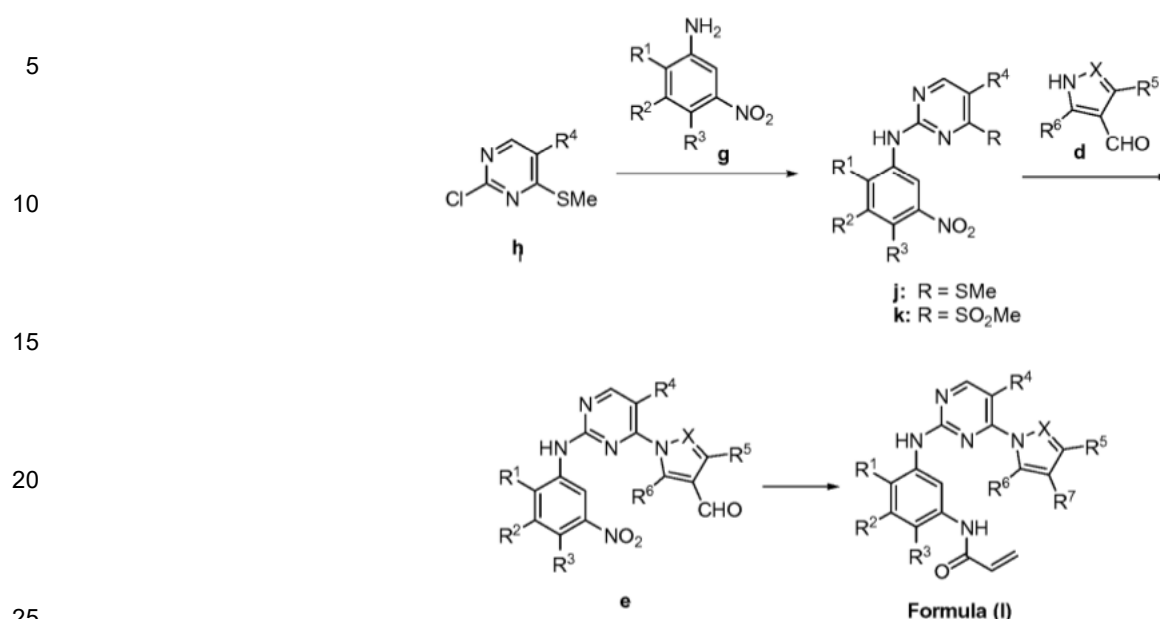
[0056] Un compuesto de fórmula (e) se puede preparar por reacción del compuesto de fórmula (h) con intermedios de anilina (g) en presencia de la cuarta base en el primer disolvente, un ligando, un catalizador de paladio en el primer disolvente orgánico (véase el Esquema 2). Un compuesto de Fórmula (l) se puede preparar según el Esquema 2.

Esquema 2



[0057] Los compuestos y/o intermedios de la presente invención pueden ser proporcionados por (i) un método de preparación de un compuesto de fórmula (j) a partir del compuesto de fórmula (i) con intermedios de anilina (g) con el procedimiento descrito en WO2013/109882 A1; (ii) un método para preparar un compuesto de fórmula (j) a partir del compuesto de fórmula (j) por oxidación con mCPBA u Oxone® como se describe en WO2013/109882 A1; (iii) un método para preparar el compuesto de fórmula (e) a partir de un compuesto de fórmula (k) por reacción con el compuesto de fórmula (d) en presencia de la segunda base en el segundo disolvente orgánico (véase el Esquema 3). Un compuesto de Fórmula (l) se puede preparar según el Esquema 3.

Esquema 3



[0058] Con referencia a los Esquemas 1-3, mientras que los disolventes de reacción apropiadas se pueden seleccionar por un experto en la materia, el primer disolvente orgánico se selecciona generalmente de disolventes apróticos relativamente polares tales como acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, dicloroetano o acetonitrilo; el segundo disolvente orgánico se selecciona generalmente de disolventes apróticos tales como tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilmorfolina; el tercer disolvente orgánico se selecciona generalmente de disolventes relativamente polares tales como tetrahidrofurano, metanol, etanol, diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida; el cuarto disolvente generalmente se selecciona de disolventes próticos relativamente polares como metanol, etanol, terc-butanol o agua, y el quinto disolvente generalmente se selecciona de disolventes como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o agua.

[0059] Con referencia a los Esquemas 1-3, mientras que las bases y otros reactivos pueden ser seleccionados por un experto normal en la técnica, la primera y la segunda bases se seleccionan generalmente a partir de bases tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, NaH, terc-BuOK, ter-BuONa, trietilamina o diisopropiletilamina; la tercera base se selecciona generalmente a partir de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina, NaH, NaHCO<sub>3</sub>, terc-BuOK, terc-BuONa, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; la cuarta base se selecciona generalmente a partir de bases tales como NaH, N-BuLi, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina o diisopropiletilamina; un catalizador de paladio generalmente se selecciona de Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>; un ligando generalmente se selecciona de BINAP, Xantphos o S-Phos; el agente oxidante se selecciona de agentes oxidantes tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) u Oxone®; y el agente reductor generalmente se selecciona de NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub> o NaBH(CN)<sub>3</sub>.

[0060] Los compuestos representativos de Fórmula (I) se enumeran a continuación:

- 50 N-(3-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
metoxifenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
55 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-  
metilfenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
morfolinofenilo)acrilamida,  
60 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-  
efenilo)acrilamida,  
N-(4-metoxi-3-(4-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-5-  
metilfenilo)acrilamida,  
65 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-

metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 5 ilamino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etilo)  
 10 (metilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-  
 1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 15 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidropirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-  
 20 4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoxi-5-(5-metilo-4-(4-((metilo(1-metilacetidina-3-ilo)amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 25 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidropirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-  
 ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-  
 30 ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 (R)-N-(5-(4-(4-((3-hidropirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-hidropirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 35 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (piperidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-  
 40 ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoxi-5-(5-metilo-4-(4-(morfolinometilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4-metilpiperazina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 45 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-  
 1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 50 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 55 (R)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo))metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1,  
 4-oxazepan-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilo-1,  
 60 4-diazepan-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-2-((2-  
 (dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(4-(((3S,  
 4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
 65 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoxi-5-(4-(4-((3-metoxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-

morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-  
 4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 5 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-  
 metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 10 N-(5-(5-cloro-4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-cloropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 15 ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 20 N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 25 ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-(1-metilo-1H-  
 pirazol-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-  
 metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 30 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metilo-1,2,3,6-  
 tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-fluoro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 35 ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 40 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metilo-1,2,3,6-  
 tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-metoxibifenilo-2-  
 ilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(hidroximetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 45 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2',5-dimetoxibifenilo-2-  
 ilo)acrilamida,  
 50 N-(5-(4-(4-(H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 55 N-(5-(4-(4-((3-fluoroacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 60 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 65 N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4-(2-fluoroetilo)piperazina-  
 1-ilo)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 5 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 10 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 15 N-(4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 20 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(2,5-dimetilfenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 25 N-(4-metoxi-2-morfolino-5-(4-(3-fenilo-4-(pirrolidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(hidroximetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((etilo(metilo)amino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 30 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 35 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-  
 ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-  
 ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 40 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 45 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 50 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 55 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilo)etilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 60 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 65 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-  
 1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-

ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-  
 ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(etilo(2-  
 metoxietilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(furano-3-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(piridina-3-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-(furano-3-ilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-(furano-3-ilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(piridina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-ciclopropilo-4-((etilo(metilo)amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((etilo(metilo)amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-(trifluorometilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-  
 fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((etilo(metilo)amino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-



morfolinofenilo)acrilamida,  
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 **[0061]** Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar en una manera incontrolada y, en algunos casos, a la metástasis. Los tipos de cáncer incluyen, entre otros, tumores sólidos, como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (como las leucemias).

10 **[0062]** Como se usa en este documento, el término "mutación de EGFR" se refiere a la mutación de T790M (resistente u oncogénica), L858R (de activación), del E746-A750 (de activación) o una combinación de los mismos.

15 **[0063]** Los compuestos de la presente invención pueden inhibir selectivamente en una mutación activadora y en un punto de mutación. Al menos una mutación activadora puede ser una mutación de delección, del E746-A750. Al menos una mutación activadora puede ser una mutación puntual L858R. La al menos una mutación resistente puede ser una mutación puntual, T790M. La al menos una mutación de EGFR puede ser L858R y/o T790M.

20 **[0064]** Como se usa en este documento, el término "inhibición selectiva mutante", como se usa en comparación con la inhibición de la de tipo silvestre (WT) EGFR, se refiere al estado que invención inhibe al menos una mutación de EGFR (es decir, al menos una delección de mutación, en al menos una mutación activadora, al menos una mutación resistente, o una combinación de al menos una mutación de delección y al menos una mutación puntual) en al menos un ensayo descrito aquí (por ejemplo, bioquímico o celular).

25 **[0065]** Como se usa en este documento, el término "inhibe selectivamente", tal como se utiliza en comparación con la inhibición de otras quinasas, se refiere a esa invención pobremente inhibe al menos una de panel de quinasa.

30 **[0066]** Tal como se utiliza aquí, el término "selectividad EGFR de tipo silvestre" se refiere a que un inhibidor selectivo de al menos una mutación de EGFR, como se ha definido y descrito anteriormente y en el presente documento, inhibe la EGFR en el límite superior de detección de al menos un ensayo como descrito aquí (por ejemplo, celular como se describe en detalle en la Tabla 1 y Tabla 2). Term "selectividad EGFR de tipo silvestre" puede significar que la invención inhibe WT EGFR con una  $CI_{50}$  de al menos 200-1000nM o  $> 1000$  nM.

35 **[0067]** Tal como se utiliza aquí, el término "inhibidor" se refiere a un compuesto que inhibe una o más de cinasa descrita en este documento. Por ejemplo, el término "inhibidor mutante EGFR" se refiere a un compuesto que inhibe el receptor mutante EGFR o reduce el efecto de señalización.

40 **[0068]** Tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en donde está contenido.

45 **[0069]** Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que hace que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no abroga la actividad biológica y propiedades de los compuestos descritos en este documento.

**[0070]** Como se usa en este documento, el término "combinación farmacéutica" significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo.

50 **[0071]** Tal como se utiliza aquí, el término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

55 **[0072]** Tal como se utiliza aquí, el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Los profármacos están biodisponibles por administración oral, mientras que los padres no lo están. Los profármacos mejoran la solubilidad en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Un ejemplo no limitante de un profármaco de los compuestos descritos en este documento es un compuesto descrito en este documento administrado como un éster que luego se hidroliza metabólicamente a un ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula. Otro ejemplo de un profármaco es un péptido corto unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo.

60

**[0073]** Como se usa en este documento, el término "proteína de la enfermedad mediada por quinasa" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por inapropiado proteína actividad quinasa" se refiere a cualquier estado de enfermedad mediada por o modulada por proteínas quinasas se describe en el presente documento. Dichos estados de enfermedad incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

65

[0074] Como se usa en este documento, el término "enfermedad mediada por EGFR mutante" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por la actividad de EGFR inapropiada" se refiere a cualquier estado de enfermedad mediada por o modulada por mecanismos de EGFR mutantes de quinasa. Tales estados de enfermedad incluyen, entre otros, NSCLC, cáncer cerebral metastásico y otros cánceres sólidos.

[0075] Como se usa en este documento, el término "enfermedad mediada por JAK3" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por la actividad JAK3 inapropiada" se refiere a cualquier estado de enfermedad mediada por o modulada por mecanismos JAK3 de quinasa. Tales estados de enfermedad incluyen, entre otros, artritis reumatoide, psoriasis y rechazo de trasplantes de órganos y algunos cánceres sólidos.

[0076] Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratado" o "tratamiento" se refiere a métodos para aliviar, disminuir o mejorar síntomas de enfermedad o condición, prevención de los síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, la inhibición de la enfermedad o afección, deteniendo el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviando la enfermedad o afección, provocando la regresión de la enfermedad o afección, aliviando una afección causada por la enfermedad o afección, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

[0077] Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el solvente usado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético.

[0078] Como se usa en este documento, el término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, humanos, chimpancés, monos simios, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, pájaros, peces y similares.

[0079] Tal como se utiliza aquí, el término "administración" o "administrar" del compuesto en cuestión se refiere a proporcionar un compuesto de la invención y/o profármacos de los mismos a un sujeto en necesidad de tratamiento.

[0080] Como se usa en este documento, el término "vehículo" se refiere a compuestos químicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en el presente documento en células o tejidos.

[0081] Tal como se utiliza aquí, el término "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan aquí se entiende por abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

[0082] Tal como se utiliza aquí, el término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa aquí, significa tener ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto a tratar.

[0083] Como se usa en este documento, el término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en el presente documento antes de la entrega. Los diluyentes también se pueden usar para estabilizar los compuestos descritos aquí.

[0084] Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en el presente documento que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Se puede determinar una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual usando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis. Solo a modo de ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

### **La proteína quinasa humana**

[0085] Los compuestos de la presente invención se criban contra el panel de quinasa (tipo silvestre y/o mutación del mismo) e inhiben la actividad de al menos una quinasa en el panel de quinasa. Los ejemplos de quinasas incluyen, pero no se limitan a, EGFR y JAK3 (dominio catalítico de JH1) quinasas, y sus formas mutantes. Como tales, los compuestos y composiciones de la invención son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que tales

quinasas contribuyen a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno asociado o mediado por dicha quinasa.

5 **[0086]** Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por quinasas de proteína. Estas enfermedades incluyen, entre otras, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas.

10 **[0087]** La fosforilación regula una variedad de procesos celulares tales como proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. Se ha observado una actividad de PTK aberrante o excesiva en muchos estados de enfermedad tales como trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema inmune y enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema nervioso. Las enfermedades o afecciones específicas incluyen, entre otras, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debido a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión de pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía del prematuridad, hemangiomas infantiles, cáncer de células no pequeñas, pulmón, vejiga y cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático, psoriasis, fibrosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad autoinmune, alergia, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplantes, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades óseas, rechazo de trasplante o de trasplante de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, shock séptico, enfermedades de la piel fibroproliferativas y diferenciales o trastornos, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos o afecciones relacionadas con el daño nervioso y la degeneración del axón posterior a una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones virales, enfermedades cardíacas, pulmón o enfermedades pulmonares o enfermedades renales y bronquitis.

#### Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

30 **[0088]** El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR; ErbB-1; HER1 en humano) es el receptor de superficie celular para los miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF-familia) de ligandos de proteínas extracelulares. El receptor del factor de crecimiento epidérmico es miembro de la familia de receptores ErbB, una subfamilia de cuatro receptores relacionados con quinasas de tirosina: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). Las mutaciones que afectan la expresión o actividad de EGFR podrían provocar cáncer.

40 **[0089]** El EGFR existe en la superficie celular y se activa mediante la unión de sus ligandos específicos, incluido el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ). Tras la activación por sus ligandos de factor de crecimiento, EGFR experimenta una transición de una forma monomérica inactiva a un homodímero activo. Además de formar homodímeros después de la unión del ligando, EGFR puede emparejarse con otro miembro de la familia de receptores ErbB, como ErbB2/HER2/neu, para crear un heterodímero activado. ErbB2 no tiene ligando de activación directa conocido, y puede estar en un estado activado constitutivamente o volverse activo tras la heterodimerización con otros miembros de la familia, como EGFR.

45 **[0090]** La dimerización de EGFR estimula su actividad quinasa de la proteína tirosina intracelular intrínseca. Como resultado, tiene lugar la autofosforilación de varios residuos de tirosina (Y) en el dominio C-terminal de EGFR. Estos incluyen Y992, Y1045, Y1068, Y1148 e Y1173 en el dominio citoplasmático. Esta autofosforilación provoca la activación y señalización aguas abajo por varias otras proteínas que se asocian con las tirosinas fosforiladas a través de sus propios dominios SH2 de unión a fosfotirosina. Estas proteínas de señalización aguas abajo inician varias cascadas de transducción de señales, principalmente las rutas MAPK, Akt y JNK, lo que conduce a la síntesis de ADN y la proliferación celular. Dichas proteínas modulan fenotipos como la migración celular, la adhesión y la proliferación. La activación del receptor es importante para la respuesta inmune innata en la piel humana. El dominio de quinasa de EGFR también puede fosforilar de forma cruzada los residuos de tirosina de otros receptores con los que está agregado, y puede activarse de esa manera.

55 **[0091]** Las mutaciones que conducen a la sobreexpresión de EGFR (conocido como la regulación positiva) o la hiperactividad se han asociado con un número de cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer anal y multiformes de glioblastoma. Estas mutaciones somáticas que involucran EGFR conducen a su activación constante, que produce una división celular descontrolada. En el glioblastoma a menudo se observa una mutación más o menos específica de EGFR, llamada EGFRvIII. Las mutaciones, amplificaciones o regulaciones erróneas de EGFR o miembros de la familia están implicadas en aproximadamente el 30% de todos los cánceres epiteliales.

65 **[0092]** La forma más común de cáncer de pulmón es el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y en un subconjunto de estos pacientes, el crecimiento del tumor pulmonar es causado por la activación de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las mutaciones activadoras más comunes, que representan el 85-90% de todas las mutaciones EGFR, son la delección en el marco en el exón 19 (Dele746-A750) y la mutación

puntual L858R en el exón 21. Las mutaciones EGFR ocurren en el 10-15% de pacientes de NSCLC de ascendencia caucásica y 30-35% de pacientes con NSCLC de ascendencia asiática oriental. Las características clínicas que probablemente estén asociadas con mutaciones de EGFR son no fumadoras y de etnia del este asiático.

5 [0093] Es bien sabido que las mutaciones activadoras de EGFR más comunes, L858R y del E746-A750 fueron sensibles al tratamiento de gefitinib o erlotinib, que están asociadas con toxicidades limitantes de la dosis como la diarrea y erupción/acné en respuesta a la inhibición de EGFR de tipo silvestre en el intestino y la piel, respectivamente. En última instancia, la resistencia adquirida a la terapia con gefitinib o erlotinib ocurre predominantemente por la mutación del residuo T790M gatekeeper, que se detecta en casi la mitad de los pacientes clínicamente resistentes, lo que resulta en mutantes dobles, L858R/T790M o del E746-A750/T790M.

15 [0094] Las metástasis cerebrales son la neoplasia más común intracraneal, que ocurre en el 8-10% de los pacientes con cáncer, y son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo relacionadas con el cáncer metastásico cerebral. Las metástasis cerebrales se desarrollan en aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Entre las diversas histologías de NSCLC, la frecuencia relativa de metástasis cerebrales en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes fue mucho mayor que en pacientes con carcinoma de células escamosas.

20 [0095] Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de actividad de quinasa de EGFR mutante y tienen beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad inadecuada de EGFR mutante, en particular en el tratamiento y prevención de estados de enfermedad mediados por EGFR mutante. Tales estados de enfermedad incluyen NSCLC, cáncer de seno, cáncer cerebral metastásico y otros cánceres sólidos. Además, los compuestos y composiciones se pueden usar en métodos para regular, y en particular inhibir, las cascadas de transducción de señales en las que los mutantes EGFR desempeñan un papel. El método generalmente implica poner en contacto un receptor dependiente de mutantes EGFR o una célula que expresa un receptor dependiente de mutantes EGFR con una cantidad de un compuesto descrito aquí, o profármaco un compuesto descrito aquí, o una sal, hidrato, solvato, N-óxido aceptable y/o composición de los mismos, eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos se usan para regular, y en particular inhibir, los procesos posteriores o las respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de mutantes EGFR particular. Los métodos se practican para regular cualquier cascada de transducción de señales en donde no se conoce el mutante EGFR o luego se descubre que desempeña un papel. Los métodos se practican en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de mutantes EGFR.

### 35 Janus quinasa 3 (JAK3)

40 [0096] La Janus quinasa 3 (JAK3) es una tirosina quinasa que pertenece a la familia de quinasas Janus. Otros miembros de la familia Janus incluye JAK1, JAK2 y TYK2. Son tirosina quinasas citosólicas que se asocian específicamente con los receptores de citocinas. Al carecer las proteínas receptoras de citoquinas de actividad enzimática, dependen de los JAK para iniciar la señalización al unirse a sus ligandos (por ejemplo, citocinas). Los receptores de citoquinas se pueden dividir en cinco subgrupos principales en función de sus diferentes dominios y motivos de activación. JAK3 se requiere para la señalización de los receptores de tipo I que usan la cadena gamma común ( $\gamma_c$ ).

45 [0097] En contraste con la expresión relativamente omnipresente de la JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 se expresa predominantemente en el linaje hematopoyético tales como las células NK, células T y células B y las células epiteliales intestinales. JAK3 funciona en la transducción de señales e interactúa con miembros de la familia STAT (transducción de señales y activadores de transcripción). JAK3 está involucrado en la transducción de señales por receptores que emplean la cadena gamma común ( $\gamma_c$ ) de la familia de receptores de citocinas tipo I (por ejemplo, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R e IL-21R). Las mutaciones de JAK3 resultan en inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Los ratones que no expresan JAK3 tienen células T y células B que no responden a muchas citocinas.

50 [0098] Dado que se requiere JAK3 para el desarrollo de células inmunes, la orientación JAK3 podría ser una estrategia útil para generar una nueva clase de fármacos inmunosupresores. Además, a diferencia de otros JAK, JAK3 se expresa principalmente en células hematopoyéticas, por lo que un inhibidor de JAK3 altamente específico debería tener efectos precisos sobre las células inmunes y defectos pleiotrópicos mínimos. La selectividad de un inhibidor de JAK3 también tendría ventajas sobre los actuales fármacos inmunosupresores ampliamente utilizados, que tienen objetivos abundantes y diversos efectos secundarios. Un inhibidor de JAK3 podría ser útil para tratar enfermedades autoinmunes, especialmente aquellas en las que un receptor de citocina particular tiene un papel directo en la patogénesis de la enfermedad. Por ejemplo, se sabe que la señalización a través del receptor de IL-15 es importante en el desarrollo de la artritis reumatoide, y los receptores para IL-4 e IL-9 juegan un papel en el desarrollo de respuestas alérgicas.

65 [0099] Linfoma de asesino natural (NK)/células T extranodal de tipo nasal (NKCL) es una malignidad agresiva con un mal pronóstico en donde, por lo general, el transductor de señal y el activador de la transcripción 3 (STAT3) se activa

constitutivamente y es oncogénico. Se demostró que la activación de STAT3 resulta principalmente de la fosforilación constitutiva de Janus quinasa 3 (JAK3) en tirosina 980, como se observa en tres de las cuatro líneas celulares de NKCL analizadas y en 20 de las 23 muestras de tumor de NKCL. En una de las líneas celulares y en 4 de 19 muestras de tumor primario NKCL, la activación constitutiva de JAK3 se relacionó con una mutación adquirida (A573V o V722I) en el dominio de pseudoquinasa JAK3. Además, se demostró que la activación constitutiva de la vía JAK3/STAT3 tiene un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de las células NKCL y en el fenotipo invasivo. De hecho, el crecimiento de células NKCL se ralentizó in vitro al apuntar a JAK3 con inhibidores químicos o ARN de pequeña interferencia. En un modelo de ratón xenoinjerto NKCL humano, el inhibidor de JAK3 retrasó significativamente el crecimiento tumoral. Por lo tanto, la activación constitutiva de JAK3, que puede resultar de mutaciones activadoras de JAK3, es una característica frecuente de NKCL para que pueda ser una diana terapéutica.

**[0100]** Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de actividad de quinasa de JAK3 y tienen beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad JAK3 inapropiada, en particular en el tratamiento y prevención de estados de enfermedad mediados por JAK3. Tales estados de enfermedad incluyen artritis reumatoide, psoriasis y rechazo de trasplantes de órganos, linfoma y algunos cánceres sólidos.

### Composiciones farmacéuticas, formulación y administración

**[0101]** Para los usos terapéuticos de los compuestos proporcionados en el presente documento, incluidos los compuestos de Fórmula (I), o sales, solvatos, N-óxidos, profármacos o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, dichos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente efectivas ya sea solo o como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto proporcionado en el presente documento, que incluye al menos un compuesto de Fórmula (I), sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, dichos compuestos y composiciones se administran solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los métodos de administración de dichos compuestos y composiciones incluyen, entre otros, administración intravenosa, inhalación, administración oral, administración rectal, parenteral, administración intravítrea, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración dérmica, administración tópica, administración oftálmica., administración bucal, administración traqueal, administración bronquial, administración sublingual o administración óptica. Los compuestos proporcionados en el presente documento se administran mediante formulaciones farmacéuticas conocidas, que incluyen tabletas, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, lociones, geles, pomadas o cremas para administración tópica, y similares.

**[0102]** La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otros, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. La dosis requerida también variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

**[0103]** Las formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicetato, gluconato, glutamato, glicolilanosanato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, estearato de acetato, polialatoacetato sales de succinato, sulfato, hidrogenosulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metilo-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

**[0104]** Una sal de ácido farmacéuticamente aceptable se forma por reacción de la forma de base libre de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, incluyendo, pero no limitado a, bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, ptoluenosulfónico, benzenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico como el ácido 2-naftalenosulfónico o hexanoico. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, un bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (p. ej., 2-naftalenosulfonato) o sal de hexanoato.

**[0105]** Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la correspondiente sal de adición de base o de sal de adición de ácido, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la forma de base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y

similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

5 **[0106]** Los derivados de profármacos de los compuestos de la invención pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, para más detalles, véase Saulnier y col., Bioorg. Med. Chem. Letters, 1994, 4, 1985).

10 **[0107]** Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por medios conocidos por aquellos de ordinaria habilidad en la técnica. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en TW Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", tercera edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999. Los compuestos de la invención pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales por reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o usando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no resulte en racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet y Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

25 **[0108]** adecuados farmacéuticamente aceptables vehículos, diluyentes, adyuvantes, o excipientes para el uso en la industria farmacéutica composiciones de la invención incluyen comprimidos (comprimidos recubiertos) hechas de, por ejemplo Kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar, cápsulas (gelatina), soluciones (solución etanólica acuosa o acuosa), jarabes que contienen las sustancias activas, emulsiones o polvos inhalables (de varios sacáridos como lactosa o glucosa, sales y mezclas de estos excipientes entre sí) y aerosoles (que contienen propulsor o sin inhalar soluciones).

30 **[0109]** Los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo de cacahuete o aceite de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), vehículos como polvos minerales naturales (p. ej., caolín, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (p. ej., ácido silícico y silicatos altamente dispersos), azúcares (p. ej., azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. lignina, licores de sulfito usados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

40 **[0110]** Los compuestos de Fórmula (I) se puede hacer de acuerdo con una variedad de métodos, algunos de los cuales son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos descritos en la publicación PCT WO2011/060295 pueden usarse, con modificaciones adecuadas, para preparar compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos ejemplares para preparar los compuestos de la invención se describen en el presente documento, incluidos los ejemplos.

45 **[0111]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden hacer por: (a) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable; (b) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma sin sal; (c) opcionalmente, convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable; (d) opcionalmente, resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros; (e) opcionalmente convertir un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y (f) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

## **EJEMPLOS**

55 **[0112]** La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmula (I) según la invención. Los ejemplos son solo para fines ilustrativos y no están destinados, ni deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden hacer variaciones y modificaciones sin cambiar el alcance de la invención.

60 **[0113]** Resonancia magnética nuclear (RMN) y espectros de espectrometría de masas (EM) obtenidos para los compuestos descritos en los ejemplos siguientes y los descritos en el presente documento fueron consistentes con la de los compuestos de las fórmulas de este documento.

Método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS):

65 **[0114]**



[0120] Se añadió 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído (130 mg, 0,59 mmol) a una mezcla de 2-metoxi-5-nitroanilina (88,6 mg, 0,53 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,5 mmol, 0,029 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP, 36,5 mg, 0,059 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (161,8 mg, 1,17 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano (desgasificado durante 20 minutos antes de su uso). El 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído se preparó mediante el procedimiento conocido como se describe en el documento WO 2013/109882 A1.

[0121] La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 5 h y después se concentró a vacío. Se añadió agua fría y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con DCM (5 ml) y se secó para dar el **Intermedio 1** deseado como un sólido amarillo (0,13 g, 65%); MS (ESI) *m/z* 355,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 2: 3-metilo-1-(2-(3-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0122] Usando *N*-(3-nitrofenilo)formamida, se preparó el **Intermedio 2** como se describe en el Método A; MS (ESI) *m/z* 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 3: 3-metilo-1-(2-(3-metilo-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0123] Usando *N*-(3-metilo-5-nitrofenilo) se preparó formamida, Intermedio 3 como se describe en el Método A; MS (ESI) *m/z* 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 4: 3-isopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0124] Usando *N*-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)formamida y 3-isopropilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 4** como se describe en el Método A; MS (ESI) *m/z* 482. [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 5: 1-(2-(2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0125] Usando 2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 5** como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 6: *N*-(2-metoxi-5-nitrofenilo)-4-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-amina**

[0126] Usando 3-metilo-1H-pirazol, el **intermedio 6** fue preparado como se describe en el Método A; MS (ESI) *m/z* 327,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 7: 3-metilo-1-(5-metilo-2-(3-metilo-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0127] Usando 3-metilo-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, el **Intermedio 7** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 353,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 8: 1-(2-(2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0128] Usando 2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, el **intermedio 8** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 355,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 9: 1-(2-(4-fluoro-3-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0129] Usando 4-fluoro-3-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, el **Intermedio 9** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 10: 3-metilo-1-(2-(4-morfolino-3-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0130] A una solución de **Intermedio 9** (200 mg, 0,59 mmol), DIPEA (0,20 ml, 1,17 mmol) en DMAA (10 ml) se añadió morfolina (0,076 ml, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla se extrajo con DCM. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna (0 a 5% de MeOH en DCM) para dar el intermedio deseado como un sólido rojo (220,2 mg, 92%); MS (ESI) *m/z* 410,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 11: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0131] Usando 1-(piperazina-1-ilo)etanona, se preparó el **Intermedio 11** como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI) *m/z* 451,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 12: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**



[0132] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, el **Intermedio 12** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  373,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Intermedio 13: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0133] Usando el **Intermedio 12**, se preparó el **Intermedio 13** como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  440,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Intermedio 14: 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

15 [0134] Usando el **Intermedio 12**, el **Intermedio 14** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 15: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

20 [0135] Usando **intermedio 12**, el **Intermedio 15** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  453,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 16: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(piperidina-1-ilo)fenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

25 [0136] Usando **Intermedio 12**, **Intermedio 16** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  438,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 17: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

30 [0137] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 17** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  373,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Intermedio 18: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0138] Usando el **Intermedio 17**, el **Intermedio 18** se preparó como descrito en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  440,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Intermedio 19: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

45 [0139] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 19** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  387,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 20: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

50 [0140] Usando **Intermedio 19**, **Intermedio 20** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; 26 MS (ESI)  $m/z$  454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 21: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

55 [0141] Usando el **Intermedio 19**, el **Intermedio 21** se preparó como se describe en la preparación de **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  467,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 22: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(piperidina-1-ilo)fenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

60 [0142] Usando el **Intermedio 19**, el **Intermedio 22** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  452,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65 **Intermedio 23: 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0143] Usando el **Intermedio 19**, el **Intermedio 23** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  469,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 24: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0144] Usando el **intermedio 17**, **Intermedio 24** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  453,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 25: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0145] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 25** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  359,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 26: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0146] Usando el **Intermedio 25**, el **Intermedio 26** se preparó como se describe en el preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  426,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 27: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0147] Usando el **Intermedio 17**, el **Intermedio 27** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  481,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 28: 1-(2-(4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0148] Usando el **Intermedio 25**, el **Intermedio 28** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  384,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 29: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(1,4-oxazepan-4-ilo)fenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0149] Usando el **Intermedio 17**, el **Intermedio 29** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 30: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metilo-1,4-diazepan-1-ilo)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0150] Usando el **Intermedio 17**, el **Intermedio 30** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  467,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 31: 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0151] Usando el **Intermedio 17**, el **Intermedio 31** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 32: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-4-metilo-1H-pirrol-3-carbaldehído**

[0152] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-4-metilo-1H-pirrol-3-carbaldehído, el **Intermedio 32** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  386,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 33: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-4-metilo-1H-pirrol-3-carbaldehído**

[0153] Usando **Intermedio 32**, **Intermedio 33** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 34: 1-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

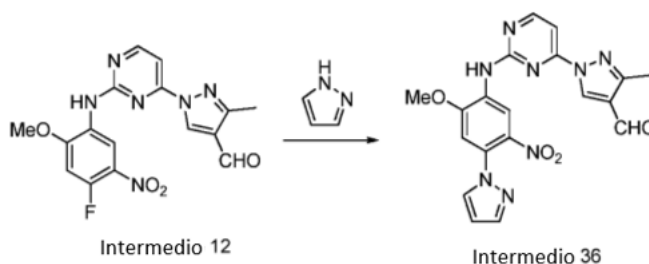
[0154] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2,5-dicloropirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 34** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  407,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 35: 1-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0155] Usando **Intermedio 34**, el **Intermedio 35** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  474,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 36: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0156]



[0157] A una solución del **Intermedio 12** (350 mg, 0,94 mmol), se añadió pirazol (96,0 mg, 1,41 mmol) en DMAA (10 ml) carbonato de cesio (612,5 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla se extrajo con DCM. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna (0 a 5% de MeOH en DCM) para dar el **Intermedio 36** como un sólido rojo (315,9 mg, 80%); MS (ESI)  $m/z$  421,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 37: 1-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0158] Usando el **Intermedio 34**, el **Intermedio 37** se preparó como se describe en la preparación de **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 38: 3-ciclopropilo-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

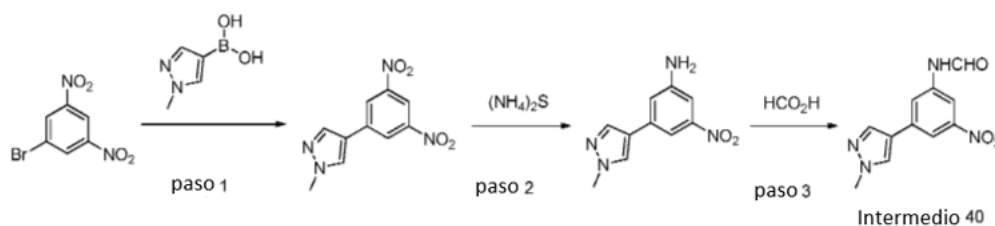
[0159] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 38** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  399,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 39: 3-ciclopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0160] Usando el **Intermedio 38**, se preparó el **Intermedio 39** como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 40: N-(3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-5-nitrofenilo)formamida**

[0161]



Paso 1:

[0162] A una solución de 5-bromo-1,3-dinitrobenzén (0,25 g, 1,01 mmol) en 10 ml de dimetoxietano se añadió ácido 1-metilo-1H-pirazol-4-borónico (0,14 g, 1,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (41 mg, 0,05 mmol) y 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo, se lavó con solución sat.  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (0-50% de acetato de etilo en hexano) para dar 0,16 g del compuesto del título como sólido amarillo; MS (ESI)  $m/z$  249,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Paso 2:

[0163] A una mezcla de compuesto dinitro anterior (0,16 g, 0,65 mmol) en etanol (3 ml) se añadió sulfuro de amonio (0,5 ml). La reacción se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol y agua, luego se secó para dar 0,13 g de compuesto amino; MS (ESI)  $m/z$  219,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Paso 3:

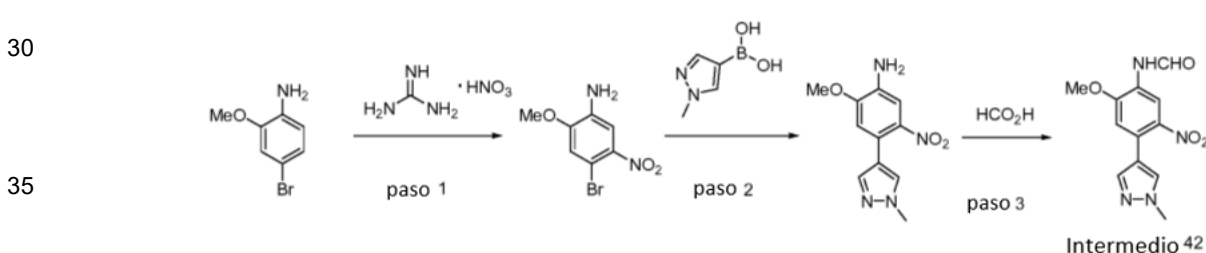
[0164] A una solución de compuesto amino (60 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua. El sólido precipitado (40 mg) se filtró y se usó directamente para el siguiente paso; MS (ESI)  $m/z$  247,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Intermedio 41: 3-metilo-1-(2-(3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído

[0165] Usando el Intermedio 40, el Intermedio 41 se preparó como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  405,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Intermedio 42: N-(2-metoxi-4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-5-nitrofenilo)formamida

25 [0166]



40 Paso 1:

[0167] Se añadió guanidina nitrato (1,22 g, 10,00 mmol) en porciones a una mezcla enfriada de 4-bromo-2-metoxianilina (2,02 g, 10,00 mmol) en ácido sulfúrico 85% (15,68 ml, 250,00 mmol). La mezcla azul resultante se agitó durante 45 minutos a  $0^\circ\text{C}$  y se vertió lentamente sobre una mezcla bien agitada de IN NaOH (40 ml) y hielo (120 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró al vacío. Purificado por cromatografía en columna (0-40% acetato de etilo en hexano) para dar 1,20 g de 4-bromo-2-metoxi-5-nitrobenzenamina; MS (ESI)  $m/z$  247,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 Paso 2:

[0168] A una solución de 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina (0,25 g, 1,01 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano se le añadió 1-metilo-1H-pirazol-4-borónico ácido (0,14 g, 1,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (41 mg, 0,05 mmol) y 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada al vacío y luego purificada por cromatografía en columna (0-50% acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título; MS (ESI)  $m/z$  259,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 Paso 3:

[0169] A una solución de compuesto 4-pirazoloamino (0,16 g, 0,65 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se le añadió ácido fórmico (0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua. El sólido precipitado (0,14 g) se filtró y se usó directamente para el siguiente paso; MS (ESI)  $m/z$  277,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55 Intermedio 43: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído

[0170] Usando el **Intermedio 42**, el **Intermedio 43** se preparó como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  435,2  $[M+H]^+$ .

5 **Intermedio 44: N-(2-metoxi-4-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-5-nitrofenilo)formamida**

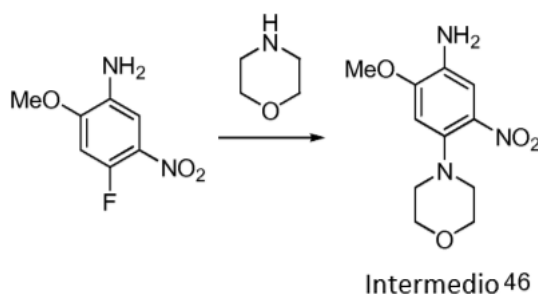
[0171] Usando ácido 1-(terc-butoxicarbonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilborónico, el **Intermedio 44** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 42**; MS (ESI)  $m/z$  292,1  $[M+H]^+$ .

10 **Intermedio 45: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0172] Usando el **Intermedio 44**, el **Intermedio 45** se preparó como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  450,2  $[M+H]^+$ .

15 **Intermedio 46: 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina**

[0173]



[0174] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina, el **Intermedio 46** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  254,1  $[M+H]^+$ .

35 **Intermedio 47: 1-(5-fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-4-metilo-1H-pirrol-3-carbaldehído**

[0175] Usando 1-(2-cloro-5-fluoropirimidina-4-ilo)-4-metilo-1H-pirrol-3-carbaldehído el **Intermedio 46**, el **Intermedio 47** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  457,2  $[M+H]^+$ .

40 **Intermedio 48: 1-(5-fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0176] Usando 1-(2-cloro-5-fluoropirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído el **Intermedio 46**, se preparó el **Intermedio 48** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  458,2  $[M+H]^+$ .

45 **Intermedio 49: 1-(2-(4-fluoro-2-isopropoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

50 [0177] Usando 4-fluoro-2-isopropoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 49** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  401,1  $[M+H]^+$ .

55 **Intermedio 50: 1-(2-(2-isopropoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0178] Usando el **Intermedio 49**, el **Intermedio 50** se preparó como descrito en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  468,2  $[M+H]^+$ .

60 **Intermedio 51: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-5-nitrofenilamino) 5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0179] Usando el **Intermedio 44**, el **Intermedio 51** se preparó como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  450,2  $[M+H]^+$ .

65 **Intermedio 52: 5-metoxi-2-nitrobifenilo-4-amina**

[0180] Usando ácido benceno borónico y 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina, se preparó el **Intermedio 52** como se describe en la preparación del **Intermedio 42**; MS (ESI) *m/z* 245,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 53: 1-(2-(5-metoxi-2-nitrobifenilo-4-ilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0181] Usando el **Intermedio 52**, se preparó el **Intermedio 53** como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 431,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 54: (1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metanol**

[0182] Usando **Intermedio 46** y (1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metanol, **Intermedio 54** se preparó como se describe en Método B; MS (ESI) *m/z* 442,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 55: 3-terc-butilo-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0183] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 3-terc-butilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 55** como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 429,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 56: 2',5-dimetoxi-2-nitrobifenilo-4-amina**

[0184] El uso de ácido 2-metoxifenilborónico y 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina, **Intermedio 56** se preparó como se describe en el **Intermedio 42**; MS (ESI) *m/z* 275,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 57: 1-(2-(2',5-dimetoxi-2-nitrobifenilo-4-ilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0185] Usando **Intermedio 56**, **Intermedio 57** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 461,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 58: 4-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)-2-metoxi-5-nitroanilina**

[0186] Utilizando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 4,4-difluoropiperidina, se preparó el **Intermedio 58** como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI) *m/z* 288,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 59: 1-(2-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0187] Usando el **Intermedio 58**, el **Intermedio 59** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 474,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 60: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0188] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 60** como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 387,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 61: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0189] Usando **Intermedio 60**, **Intermedio 61** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI) *m/z* 454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 62: 1-(2-(4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0190] Usando **Intermedio 12**, **Intermedio 62** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI) *m/z* 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 63: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0191] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 63** como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 435,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 64: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-**

**carbaldehído**

[0192] Usando el **Intermedio 63**, se preparó el **Intermedio 64** como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 65: 1-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0193] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2,5-dicloropirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, el **Intermedio 65** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  393,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 66: 1-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0194] Usando el **Intermedio 65**, se preparó el **Intermedio 66** como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  460,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 67: 1-(2-(4-(4-(2-fluoroetilo)piperazina-1-ilo)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0195] Usando el **Intermedio 12** y el clorhidrato de 1-(2-fluoroetilo)piperazina, el **Intermedio 67** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  485,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 68: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0196] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 68** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  449,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 69: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0197] Usando **Intermedio 68**, **Intermedio 69** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 70: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0198] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, el **Intermedio 70** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  453,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 71: 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0199] Usando **Intermedio 70**, el **Intermedio 71** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 72: 3-terc-butilo-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0200] Usando **Intermedio 55**, **Intermedio 72** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  496,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 73: 1-(2-(4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0201] Usando **Intermedio 63**, **Intermedio 73** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  460,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 74: 1-(2-(4-(acetidina-1-ilo)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0202] Usando **Intermedio 63**, el **Intermedio 74** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 75: 2-cloro-4-(3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina**

[0203] Usando 2,4-dicloropirimidina y 4 3-fenilo-1H-pirazol, el **Intermedio 75** se preparó como se describe en el documento WO 2013/109882; MS (ESI)  $m/z$  257,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 76: 2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-nitroanilina**

[0204] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina, se preparó el **Intermedio 76** como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  267,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 77: N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-nitrofenilo)-4-(3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-amina**

[0205] Usando el **Intermedio 75** y el **Intermedio 76**, el **Intermedio 77** se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 78: 3-terc-butilo-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0206] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 3-terc-butilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 78** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 79: 3-terc-butilo-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0207] Usando **Intermedio 78**, **Intermedio 79** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  482,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 80: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0208] Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)formamida y 3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 80** como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  508,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 81: 3-(2,5-dimetilfenilo)-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0209] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidina-4-ilo)-3-(2,5-dimetilfenilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 81** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 82: 3-(2,5-dimetilfenilo)-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0210] Usando el **Intermedio 81**, el **Intermedio 82** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 83: (1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)metanol**

[0211] A una solución de **Intermedio 64** (0,2 g, 0,40 mmol) en THF (5 mL) se agregaron 4,0 mL de DIBAL (solución 1 M en tolueno) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 h. Se añadió agua helada a la reacción. Disolvente se eliminó a vacío y la mezcla resultante se extrajo con DCM, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub>. El intermedio deseado se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-20% en DCM) para dar 0,16 g como un sólido amarillo; MS (ESI)  $m/z$  474,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 84: 3-isopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0212] Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)formamida y 3-isopropilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 84** como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 85: 1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietilo)(metilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0213] Usando el **Intermedio 63**, el **Intermedio 85** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 86: 1-(2-(2-metoxi-4-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-**



**pirazol-4-carbaldehído**

[0214] Usando el **Intermedio 63**, el **Intermedio 86** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 87: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0215] Uso **Intermedio 63**, **Intermedio 87** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 88: 3-terc-butilo-1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietilo)(metilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0216] Usando el **Intermedio 78**, el **Intermedio 88** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  484,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 89: 3-terc-butilo-1-(2-(2-metoxi-4-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0217] Usando el **Intermedio 78**, el **Intermedio 89** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  482,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 90: 3-terc-butilo-1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0218] Usando el **Intermedio 78**, el **Intermedio 90** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 91: 3-ciclopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietilo)(metilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0219] Usando el **Intermedio 38**, el **Intermedio 91** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 92: 3-ciclopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0220] Usando el **Intermedio 38**, el **Intermedio 92** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 93: 3-ciclopropilo-1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0221] Usando **Intermedio 38**, **Intermedio 93** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  450,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 94: 3-isopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietilo)(metilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0222] Usando N-(2-metoxi-4-((2-metoxietilo)(metilo)amino)-5-nitrofenilo)formamida y 3-isopropilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 94** como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 95: 3-isopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0223] Usando N-(2-metoxi-4-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)-5-nitrofenilo)formamida y 3-isopropilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 95** como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 96: 3-isopropilo-1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0224] Usando N-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)formamida y 3-isopropilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 96** como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  452,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 97: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-**

**carbaldehído**

[0225] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 97** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  449,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 98: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0226] Usando **Intermedio 97**, **Intermedio 98** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 99: 3-ciclopropilo-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0227] Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 99** como se describe en el Método B; MS (ESI)  $m/z$  413,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 100: 3-ciclopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0228] Usando **Intermedio 99**, **Intermedio 100** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  480,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 101: 3-terc-butilo-1-(2-(4-(etilo(2-metoxietilo)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0229] Usando el **Intermedio 78**, el **Intermedio 101** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  498,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 102: 3-(furano-3-ilo)-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0230] Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)formamida y 3-(furano-3-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 102** como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  492,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 103: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)amino)pirimidina-4-ilo)-3-(piridina-3-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0231] Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)formamida y 4-(piridina-3-ilo)-1H-pirazol-3-carbaldehído, el **Intermedio 103** se preparó como se describe en el método A; MS (ESI)  $m/z$  503,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 104: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-ciclopropilo - 1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0232] Usando el **Intermedio 38**, el **Intermedio 104** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  507,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 105: 1-(5-fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-4-(furano-3-ilo)-1Hpirrol-3-carbaldehído**

[0233] Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)formamida y 4-(furano-3-ilo)-1H-pirrol-3-carbaldehído, se preparó el **Intermedio 105** como se describe en el Método A; MS (ESI)  $m/z$  509,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 106: 3-ciclopropilo-1-(2-(2-metoxi-4-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0234] Usando el **Intermedio 99**, el **Intermedio 106** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  480,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 107: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-fenilo-1H-pirazol-4-carbaldehído**

[0235] Usando **Intermedio 63**, el **Intermedio 107** se preparó como se describe en la preparación del **Intermedio 10**; MS (ESI)  $m/z$  543,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 108: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-(piridina-4-ilo)-1H-pirazol-4-**



secó sobre anhidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 20% de MeOH en DCM con 0,1% de NH<sub>3</sub>) para dar N-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilo)-6-metoxibenceno-1,3-diamina como un sólido blanquecino (38,0 mg, 69%); MS (ESI) *m/z* 366,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Paso 3:

[0245] A una solución de anilina anterior (36,0 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (18,8 µL, 0,11 mmol) en DCM (2ml) se le añadió una solución de cloruro de acrililo (8,01 µL, 0,10 mmol) en DCM (0,2 mL) a -20°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con DCM y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 10% de MeOH en DCM con 0,1% NH<sub>3</sub>) para dar el título de compuesto como un sólido de color blanquecino. (26,9 mg, 65%); MS (ESI) *m/z* 420,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 2

**Compuesto 2: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0246] Usando el Intermedio 1 y el clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 436,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 3

**Compuesto 3: N-(3-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida**

[0247] Usando el Intermedio 2 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 390,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 4

**Compuesto 4: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida**

[0248] Usando el Intermedio 2 y el clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 406,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 5

**Compuesto 5: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-metilfenilo)acrilamida**

[0249] Usando el intermedio 3 y el clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 420,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 6

**Compuesto 6: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0250] Usando el Intermedio 71 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 573,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 7

**Compuesto 7: N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0251] Usando el Intermedio 72 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 549,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 8

**Compuesto 8: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

65

[0252] Usando el **Intermedio 5** y el clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  450,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 9

**Compuesto 9:** *N*-(4-metoxi-3-(4-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida

[0253] Usando el **Intermedio 6**, el compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

**Compuesto 10:** *N*-(3-(4-(4-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-5-metilfenilo)acrilamida

[0254] Usando el **Intermedio 7** y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  434,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

**Compuesto 11:** *N*-(3-(4-(4-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida

[0255] Usando el **Intermedio 8** y el clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  436,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12

**Compuesto 12:** *N*-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0256] Usando el **Intermedio 10** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  475,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13

**Compuesto 13:** *N*-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-acrilamida ilamino)fenilo)

[0257] Usando el **Intermedio 11** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

**Compuesto 14:** *N*-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0258] Usando el **Intermedio 13** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  505,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15

**Compuesto 15:** *N*-(5-(4-(4-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0259] Usando el **Intermedio 13** y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  521,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

**Compuesto 16:** *N*-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(2-dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida

[0260] Usando el **Intermedio 14** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  520,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17**

**Compuesto 17:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida

[0261] Usando el **Intermedio 15** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18**

**Compuesto 18:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidina-1-ilo)fenilo)acrilamida

[0262] Usando el **Intermedio 16** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 503,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19**

**Compuesto 19:** N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0263] Usando el **Intermedio 18** y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 521,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20**

**Compuesto 20:** N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0264] Usando el **Intermedio 18** y clorhidrato de (3R,4S)-pirrolidina-3,4-diol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 551,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21**

**Compuesto 21:** N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0265] Usando el clorhidrato **Intermedio 18** y (3S,4R)-4-metoxipirrolidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 565,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22**

**Compuesto 22:** N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0266] Usando el **Intermedio 18** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 493,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23**

**Compuesto 23:** N-(4-metoxi-5-(5-metilo-4-(4-((metilo(1-metilacetidina-3-ilo)amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0267] Usando el **Intermedio 18** y clorhidrato de N, 1-dimetilacetidina-3-amina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24**

**Compuesto 24:** N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0268] Usando el **Intermedio 20** y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 535,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25**

**Compuesto 25: N-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0269] Usando el Intermedio 20 y ácido (3R,4S)pirrolidina-3,4-diol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 565,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26****Compuesto 26: N-(5-(4-(4-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0270] Usando el Intermedio 20 y clorhidrato de (3S,4R)-4-metoxipirrolidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 579,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27****Compuesto 27: (R)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0271] Usando el Intermedio 20 y ( ) clorhidrato -pirrolidina-3-ol R, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 549,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28****Compuesto 28: (S)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0272] Usando el Intermedio 20 y clorhidrato de (S)-pirrolidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 549,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29****Compuesto 29: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

[0273] Usando el Intermedio 21 y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30****Compuesto 30: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

[0274] Usando el Intermedio 22 y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 533,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31****Compuesto 31: N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0275] Usando el Intermedio 23 y acetidina-3-ol hidrocioruro, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 550,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32****Compuesto 32: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0276] Usando el Intermedio 18 y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 505,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33****Compuesto 33: N-(4-metoxi-5-(5-metilo-4-(4-(morfolinometilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

[0277] Usando el **Intermedio 24** y morfolina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 34**

**Compuesto 34:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

10 [0278] Usando el **Intermedio 26** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  491,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35**

15 **Compuesto 35:** **(S)-N-(5-(4-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0279] Usando el **Intermedio 26** y (S)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 36**

**Compuesto 36:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

25

[0280] Usando el **Intermedio 24** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37**

30

**Compuesto 37:** **N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0281] Usando el **Intermedio 27** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  546,3 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 38**

**Compuesto 38:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

40

[0282] Usando el **Intermedio 28** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39**

45

**Compuesto 39:** **(R)-N-(5-(4-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0283] Usando el **Intermedio 26** y (R)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 40**

**Compuesto 40:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1, 4-oxazepan-4-ilo)fenilo)acrilamida**

55

[0284] Usando el **Intermedio 29** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  519,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 41**

**Compuesto 41:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilo-1,4-diazepan-1-ilo)fenilo)acrilamida**

65



[0285] Usando el **Intermedio 30** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  532,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

**Compuesto 42:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-2-(2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida

[0286] Usando el **Intermedio 31** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  520,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 43

**Compuesto 43:** N-(2-(2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida

[0287] Usando el **Intermedio 31** y clorhidrato de (3S,4R)-4-metoxipirrolidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  580,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 44

**Compuesto 44:** N-(4-metoxi-5-(4-(4-((3-metoxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0288] Usando el clorhidrato **Intermedio 13** y 3-metoxiacetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  535,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 45

**Compuesto 45:** N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0289] Usando el **Intermedio 13** y (3S,4R)-4-metoxipirrolidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  565,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 46

**Compuesto 46:** N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0290] Usando el **Intermedio 13** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  493,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 2,13 ppm (6H, s), 2,26 ppm (3H, s), 2,83 ~ 2,86 ppm (4H, t), 3,80 ~ 3,81 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,80 ppm (1H, d), 6,34 ~ 6,39 ppm (1H, d), 6,67 ~ 6,76 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,17 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,45 ppm (1H, d), 8,91 ppm (1H, s), 9,01 ppm (1H, s), 9,12 ppm (1H, s)

#### Ejemplo 47

**Compuesto 47:** N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida

[0291] Usando el **Intermedio 15** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  506,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 48

**Compuesto 48:** N-(5-(4-(3-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0292] Usando el **Intermedio 33** y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  534,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49

**Compuesto 49:** N-(5-(5-cloro-4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0293] Usando el **Intermedio 35** y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 50

**Compuesto 50:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-cloropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

10 [0294] Usando el **Intermedio 35** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  539,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 51

15 **Compuesto 51:** N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

[0295] Usando el clorhidrato **Intermedio 35** y (3S,4R)-4-metoxipirrolidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  599,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 52

**Compuesto 52:** N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-acrilamida metoxi-2-morfolinofenilo)

25

[0296] Usando el **Intermedio 35** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  527,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53

30

**Compuesto 53:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo)acrilamida

35 [0297] Usando el **Intermedio 36** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  539,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 54

40 **Compuesto 54:** N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-ilo-4-metilpiperazin)fenilo)acrilamida

[0298] Usando el **Intermedio 37** y clorhidrato de (3R,4S)-pirrolidina-3,4-diol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  598,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 55

**Compuesto 55:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

50 [0299] Usando el **Intermedio 39** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  531,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 0,90 ~ 0,95 ppm (4H, m), 1,92 ~ 2,03 ppm (3H, m), 2,84 ~ 2,85 ppm (4H, m), 3,14 ppm (4H, t), 3,53 ppm (2H, s), 3,80 ~ 3,82 ppm (4H, m), 3,89 ppm (3H, s), 5,82 ppm (1H, d), 6,39 ~ 6,44 (1H, d), 6,69 ~ 6,78 ppm (1H, q), 6,93 ppm (1H, s), 7,09 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,43 ppm (1H, d), 8,85 ppm (1H, s), 8,98 ppm (1H, s), 9,14 ppm (1H, s)

55

#### Ejemplo 56

**Compuesto 56:** N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida

60

[0300] Usando **Intermedio 39** y (3S,4R)-4-metoxipirrolidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  591,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 57

65

**Compuesto 57: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo)acrilamida**

[0301] Usando el Intermedio 41 y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58****Compuesto 58: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-acrilamida (1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo)**

[0302] Usando el Intermedio 43 y acetidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59****Compuesto 59: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo)acrilamida**

[0303] Usando el Intermedio 45 y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  515,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60****Compuesto 60: N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0304] Usando el Intermedio 47 y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  522,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 61****Compuesto 61: N-(5-(5-fluoro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0305] Usando el Intermedio 48 y (3S,4R)-4-metoxipirrolidina-3-ol clorhidrato, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  583,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62****Compuesto 62: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0306] Usando el Intermedio 48 y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  523,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 63****Compuesto 63: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0307] Usando el Intermedio 50 y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  533,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 64****Compuesto 64: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo)acrilamida**

[0308] Usando el Intermedio 51 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  515,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 65****Compuesto 65: N-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-metoxibifenilo-2-ilo)acrilamida**

[0309] Usando el **Intermedio 53** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  496,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 66**

**Compuesto 66:** **N-(5-(4-(4-(hidroximetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

10 [0310] Usando el **Intermedio 54**, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 67**

15 **Compuesto 67:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0311] Usando el **Intermedio 72** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  561,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 68**

**Compuesto 68:** **N-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2',5-dimetoxibifenilo-2-ilo)acrilamida**

25

[0312] Usando el **Intermedio 57** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  526,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69**

30

**Compuesto 69:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0313] Usando el **Intermedio 59** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  539,3 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 70**

**Compuesto 70:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

40

[0314] Utilizando el **Intermedio 61** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  519,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71**

45

**Compuesto 71:** **N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0315] Usando el **Intermedio 62** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  451,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 72**

**Compuesto 72:** **N-(5-(4-(4-((3-fluoroacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

55

[0316] Usando el **Intermedio 13** y el clorhidrato de 3-fluoroacetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  523,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 73**

**Compuesto 73:** **N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

65

**[0317]** Usando el **Intermedio 64** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 555,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 2,21 ppm (6H, s), 2,85 ~ 2,86 ppm (4H, t), 3,46 ppm (2H, s), 3,81 ~ 3,83 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,82 ~ 6,43 ppm (2H, dd), 6,72 ~ 6,76 ppm (1H, dd), 6,96 ppm (1H, s), 7,34 ~ 7,35 (1H, d), 7,41 ~ 7,43 ppm (1H, t), 7,47 ~ 7,50 ppm (2H, t), 8,04 ~ 8,05 ppm (2H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,53 ~ 8,54 ppm (1H, d), 9,07 ppm (1H, s), 9,15 ppm (2H, s)

#### Ejemplo 74

#### **Compuesto 74: N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0318]** Usando el **Intermedio 39** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 519,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,92-0,95 (m, 4H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,19 (br s, 4H), 3,18 (br s, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,82 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 5,80 (dd, J = 1,5 Hz, 10 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2,0 Hz, 17 Hz, 1H), 6,45-6,68 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,05 (br d, J = 7,0 Hz, 1H)

#### Ejemplo 75

#### **Compuesto 75: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0319]** Usando el **Intermedio 20** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 507,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 2,12 ppm (6H, s), 2,26 ppm (3H, s), 2,82 ~ 2,84 ppm (4H, t), 3,79 ~ 3,81 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,79 ppm (1H, d), 6,31 ~ 6,36 ppm (1H, d), 6,66 ~ 6,75 ppm (1H, q), 6,93 (1H, s), 7,96 ppm (1H, d), 8,37 ppm (1H, s), 8,83 ppm (1H, d), 8,89 ppm (1H, s), 9,11 ppm (1H, s)

#### Ejemplo 76

#### **Compuesto 76: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0320]** Usando el **Intermedio 20** y el clorhidrato de acetidina, se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 519,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 77

#### **Compuesto 77: N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0321]** Usando el **Intermedio 66** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 513,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 78

#### **Compuesto 78: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0322]** Usando el **Intermedio 64** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 567,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,01-1,96 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,21 a 3,18 (m, 4H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,85 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 17 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,08 (b rs, 1H).

#### Ejemplo 79

#### **Compuesto 79: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4-(2-(fluoroetilo)piperazina-1-ilo)-4-metoxifenilo)acrilamida**

**[0323]** Usando el **Intermedio 67** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 538,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 80

#### **Compuesto 80: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0324]** Usando el **Intermedio 69** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  569,3 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 81**

**Compuesto 81:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

10 **[0325]** Usando el **Intermedio 71** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  585,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 82**

15 **Compuesto 82:** **N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0326]** Usando el **Intermedio 69** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  581,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 1,08 ~ 1,23 ppm (4H, m), 1,96 ppm (2H, t), 2,37 ppm (4H, s), 2,85 ~ 2,86 ppm (5H, m), 3,18 ppm (4H, t), 3,57 ppm (3H, s), 3,81 ~ 3,83 ppm (5H, m), 3,91 ppm (3H, s), 5,86 ppm (1H, d), 6,45 ~ 6,50 ppm (1H, d), 6,72 ~ 6,81 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,28 ~ 7,32 ppm (3H, m), 7,90 ppm (2H, d), 8,19 ppm (1H, s), 8,52 ppm (1H, d), 9,07 ppm (2H, d), 9,17 ppm (1H, s)

25 **Ejemplo 83**

**Compuesto 83:** **N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

**[0327]** Usando el **Intermedio 73** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  513,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 2,21 ppm (6H, s), 2,66 ppm (6H, s), 3,46 ppm (2H, s), 3,91 ppm (3H, s), 5,77 ~ 5,81 ppm (1H, dd), 6,37 ~ 6,43 ppm (1H, d), 6,75 ~ 6,84 ppm (1H, q), 6,91 (1H, s), 7,33 ppm (1H, d), 7,40 ~ 7,51 ppm (3H, m), 8,04 ppm (2H, d), 8,16 ppm (1H, s), 8,52 ppm (1H, d), 8,98 ppm (1H, br), 9,11 ppm (1H, s), 9,28 ppm (1H, s)

35 **Ejemplo 84**

**Compuesto 84:** **N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

40 **[0328]** Usando el **Intermedio 74** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  525,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 85**

45 **Compuesto 85:** **N-(4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida**

**[0329]** Usando el **Intermedio 77**, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  511,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **Ejemplo 86**

**Compuesto 86:** **N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0330]** Usando el **Intermedio 79** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  535,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 1,39 ppm (9H, s), 2,15 ppm (6H, s), 2,83 ~ 2,85 ppm (4H, t), 3,40 ppm (2H, s), 3,81 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,86 ppm (1H, d), 6,35 ~ 6,41 ppm (1H, d), 6,68 ~ 6,77 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,18 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,46 ppm (1H, d), 8,88 ppm (1H, s), 9,01 ppm (1H, s), 9,12 ppm (1H, s)

60 **Ejemplo 87**

**Compuesto 87:** **N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

65

**[0331]** Usando el **Intermedio 74** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  537,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ), 1,05 ~ 1,30 ppm (4H, m), 1,97 ppm (2H, t), 2,20 ~ 2,27 ppm (3H, m), 3,15 ppm (4H, t), 3,57 ppm (2H, s), 3,83 ~ 3,86 ppm (10H, m), 5,77 ppm (1H, d), 6,24 ppm (1H, s), 6,33 ~ 6,38 (1H, d), 6,51 ~ 6,60 ppm (1H, q), 7,22 ppm (1H, d), 7,42 ~ 7,52 ppm (3H, m), 7,93 ~ 8,00 ppm (3H, m), 8,18 ppm (1H, s), 8,46 ppm (1H, d), 8,73 ppm (1H, s), 9,32 ppm (1H, s)

#### Ejemplo 88

**Compuesto 88:** **N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0332]** Usando el **Intermedio 80** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  561,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ), 2,22 ppm (6H, s), 2,84 ppm (4H, t), 3,51 ppm (2H, s), 3,81 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,82 ~ 5,86 ppm (1H, dd), 6,39 ~ 6,45 ppm (1H, d), 6,70 ~ 6,79 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,19 ppm (1H, t), 7,27 ppm (1H, d), 7,62 ppm (1H, d), 7,78 ppm (1H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,53 ppm (1H, d), 9,06 ppm (1H, s), 9,15 ppm (2H, s)

#### Ejemplo 89

**Compuesto 89:** **N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(2,5-dimetilfenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0333]** Usando el **Intermedio 82** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  583,3  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 90

**Compuesto 90:** **N-(4-metoxi-2-morfolino-5-(4-(3-fenilo-4-(pirrolidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida**

**[0334]** Usando el **Intermedio 64** y pirrolidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  581,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ), 1,65 ~ 1,75 ppm (4H, m), 2,85 ppm (4H, s), 3,66 ppm (2H, s), 3,81 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,79 ~ 5,83 ppm (1H, d), 6,35 ~ 6,40 ppm (1H, d), 6,69 ~ 6,78 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,34 ppm (1H, d), 7,42 ~ 7,52 ppm (3H, m), 8,04 ppm (2H, d), 8,19 ppm (1H, s), 8,53 ppm (1H, d), 9,04 ppm (1H, s), 9,12 ppm (2H, d)

#### Ejemplo 91

**Compuesto 91:** **N-(5-(4-(4-(hidroximetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0335]** Usando el **Intermedio 83**, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  528,2  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 92

**Compuesto 92:** **N-(5-(4-(4-((etilo(metilo)amino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0336]** Usando **Intermedio 64** y *N*-etilmetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  569,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ), 1,04 ppm (3H, t), 2,17 ppm (6H, s), 2,84 ~ 2,86 ppm (4H, t), 3,53 ppm (2H, s), 3,81 ~ 3,82 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,81 ppm (1H, d), 6,36 ~ 6,42 ppm (1H, d), 6,69 ~ 6,78 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,34 ppm (1H, d), 7,36 ~ 7,51 ppm (3H, m), 8,07 ppm (2H, d), 8,19 ppm (1H, s), 8,54 ppm (1H, d), 9,06 ppm (1H, s), 9,14 ppm (2H, d)

#### Ejemplo 93

**Compuesto 93:** **N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

**[0337]** Usando el **Intermedio 84** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  521,3  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 94

**Compuesto 94: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

[0338] Usando el Intermedio 85 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  557,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 95****Compuesto 95: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

[0339] Usando el Intermedio 85 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  569,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 96****Compuesto 96: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

[0340] Usando el Intermedio 86 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  555,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>), 2,22 ppm (6H, s), 3,47 ppm (2H, s), 3,87 ppm (3H, s), 4,42 ~ 4,49 ppm (3H, m), 4,61 ~ 4,65 ppm (2H, t), 5,83 ppm (1H, d), 6,40 ~ 6,46 ppm (1H, dd), 6,73 ppm (1H, s), 6,78 ~ 6,87 ppm (1H, q), 7,35 ppm (1H, d), 7,40 ~ 7,52 ppm (3H, m), 8,05 ppm (2H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,54 ppm (1H, d), 9,12 ppm (2H, d), 9,30 ppm (1H, s)

**Ejemplo 97****Compuesto 97: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

[0341] Usando el Intermedio 86 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  567,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 98****Compuesto 98: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

[0342] Usando el Intermedio 87 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  539,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 99****Compuesto 99: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

[0343] Usando el Intermedio 87 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  551,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 100****Compuesto 100: N-(5-(4-(3-*tert*-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

[0344] Usando el Intermedio 88 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  537,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 101****Compuesto 101: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-*tert*-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

[0345] Usando el Intermedio 88 y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  549,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 102**



**Compuesto 102: N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

5 [0346] Usando el Intermedio 89 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 535,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 103****Compuesto 103: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

10 [0347] Usando el Intermedio 89 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 547,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 104****Compuesto 104: N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

15 [0348] Usando el Intermedio 90 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 519,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 105****Compuesto 105: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

20 [0349] Usando el Intermedio 90 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 531,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 106****Compuesto 106: N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

25 [0350] Usando el Intermedio 91 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 521,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 107****Compuesto 107: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

30 [0351] Usando el Intermedio 91 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 533,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 108****Compuesto 108: N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

35 [0352] Usando el Intermedio 92 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 519,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 109****Compuesto 109: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(de metilo (oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

40 [0353] Usando el Intermedio 92 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 531,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 110**

45

**Compuesto 110: N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

5 [0354] Usando el Intermedio 93 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 503,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 111****Compuesto 111: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

10 [0355] Usando el Intermedio 93 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 515,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 112****Compuesto 112: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

20 [0356] Usando el Intermedio 94 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 523,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 113****Compuesto 113: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida**

25 [0357] Usando el Intermedio 94 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 535,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 114****Compuesto 114: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

35 [0358] Usando el Intermedio 95 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 521,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 115****Compuesto 115: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(de metilo (oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

40 [0359] Usando el Intermedio 95 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 533,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 116****Compuesto 116: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

50 [0360] Usando el Intermedio 96 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 505,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 117****Compuesto 117: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida**

60 [0361] Usando el Intermedio 96 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 517,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 118****Compuesto 118: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0362] Usando el **Intermedio 80** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  573,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 119

**Compuesto 119: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

10 [0363] Usando el **Intermedio 84** y el hidrocloreuro de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  533,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 120

15 **Compuesto 120: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0364] Usando el **Intermedio 98** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  569,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 121

**Compuesto 121: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

25

[0365] Usando el **Intermedio 98** y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  581,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 122

30

**Compuesto 122: N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0366] Usando el **Intermedio 100** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  533,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89-0,96 (m, 4H), 2,5 a 2,9 (m, 1H), 2,30 (br s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,85-2,87 (m, 4H), 3,18 (br s, 4H), 3,82 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 5,79 (dd, J = 1,5, 10,0 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 1,5, 17 Hz, 1H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

35

#### 40 Ejemplo 123

**Compuesto 123: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

45 [0367] Usando el **Intermedio 100** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  545,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 124

50 **Compuesto 124: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0368] Usando el **Intermedio 4** y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  535,3 [M+H]<sup>+</sup>.

55

#### Ejemplo 125

**Compuesto 125: N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

60

[0369] Usando el **Intermedio 4** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  547,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 126

65

**Compuesto 126: N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(etilo(2-metoxietilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0370] Usando el Intermedio 101 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 551,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 127****Compuesto 127: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(furano-3-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0371] Usando el Intermedio 102 e hidrocloreuro de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 545,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 128****Compuesto 128: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(piridina-3-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0372] Usando el Intermedio 103 e hidrocloreuro de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 129****Compuesto 129: N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0373] Usando el Intermedio 104 e hidrocloreuro de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 560,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 130****Compuesto 130: N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-(furano-3-ilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0374] Usando el Intermedio 105 y el clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 574,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 131****Compuesto 131: N-(5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-(furano-3-ilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0375] Usando el Intermedio 105 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 562,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 132****Compuesto 132: N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida**

[0376] Usando el Intermedio 106 e hidrocloreuro de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 533,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 0,88 ~ 0,93 ppm (5H, m), 2,05 ~ 2,06 ppm (2H, m), 2,15 ppm (6H, s), 2,44 ppm (6H, s), 3,43 ppm (2H, s), 3,84 ppm (3H, t), 4,37 ~ 4,46 (3H, m), 4,59 ~ 4,63 (2H, m), 5,80 ppm (1H, d), 6,33 ~ 6,39 ppm (1H, dd), 6,68 ppm (1H, s), 6,69 ~ 6,83 ppm (1H, q), 7,94 ppm (1H, s), 8,34 ppm (1H, s), 8,79 ppm (1H, s), 8,94 ppm (1H, s), 9,25 ppm (1H, s)

**Ejemplo 134****Compuesto 134: N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0377] Usando el Intermedio 107 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 608,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 135**

**Compuesto 135: N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0378] Usando el Intermedio 107 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  596,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 2,06 ppm (3H, s), 2,22 ppm (6H, s), 2,81 ~ 2,85 ppm (5H, m), 3,47 ppm (2H, s), 3,67 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,82 ~ 5,85 ppm (1H, dd), 6,40 ~ 6,45 ppm (1H, d), 6,72 ~ 6,84 ppm (1H, q), 6,97 (1H, s), 7,35 ppm (1H, d), 7,42 ~ 7,52 ppm (4H, m), 8,05 ppm (1H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,54 ppm (1H, d), 9,13 ~ 9,18 ppm (3H, m)

**Ejemplo 136****Compuesto 136: N-(5-(4-(4-(dimetilamino)metilo)-3-(piridina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0379] Usando el Intermedio 108 e hidrocloreuro de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 137****Compuesto 137: N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-ciclopropilo-4-(etilo(metilo)amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0380] Usando el Intermedio 104 y *N*-metiletanamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  574,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 0,91 ~ 0,95 ppm (5H, m), 1,04 ppm (3H, t), 2,05 ppm (6H, s), 2,17 ppm (3H, s), 2,80 ~ 2,84 ppm (5H, m), 3,55 ~ 3,57 ppm (2H, m), 3,66 ppm (4H, t), 3,88 ppm (3H, s), 5,80 ppm (1H, d), 6,33 ~ 6,39 ppm (1H, dd), 6,69 ~ 6,78 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,11 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,44 ppm (1H, d), 8,91 ppm (1H, s), 9,05 ppm (1H, s), 9,14 ppm (1H, s)

**Ejemplo 138****Compuesto 138: N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0381] Usando el Intermedio 106 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  572,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 0,81 ~ 0,95 ppm (5H, m), 1,93 ppm (3H, t), 2,06 ppm (3H, s), 2,80 ~ 2,84 ppm (5H, m), 3,11 ppm (4H, t), 3,51 ppm (3H, s), 3,61 ~ 3,72 ppm (6H, m), 3,82 ~ 3,92 ppm (5H, m), 5,84 ppm (1H, d), 6,41 ~ 6,46 ppm (1H, d), 6,72 ~ 6,81 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,10 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,43 ppm (1H, d), 8,86 ppm (1H, s), 9,05 ppm (1H, s), 9,16 ppm (1H, s)

**Ejemplo 139****Compuesto 139: N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0382] Utilizando Intermedio 109 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  501,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 0,88 ~ 0,93 ppm (5H, m), 1,92 ~ 1,99 ppm (3H, m), 2,21 ppm (3H, t), 3,11 ppm (4H, t), 3,48 ppm (2H, s), 3,80 ~ 3,88 ppm (9H, m), 5,73 ppm (1H, d), 6,22 ppm (1H, s), 6,29 ~ 6,34 ppm (1H, d), 6,49 ~ 6,52 ppm (1H, q), 6,99 (1H, d), 7,90 ppm (1H, s), 8,06 ppm (1H, s), 8,36 ppm (1H, d), 8,48 ppm (1H, s), 9,29 ppm (1H, s)

**Ejemplo 140****Compuesto 140: N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-(etilo(metilo)amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida**

[0383] Usando el Intermedio 39 y *N*-etilmetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  533,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN: δ (DMSO-d<sub>6</sub>), 0,91 ~ 0,94 ppm (4H, m), 1,03 ppm (3H, t), 2,07 ~ 2,14 ppm (4H, m), 2,83 ~ 2,85 ppm (4H, t), 3,50 ppm (2H, s), 3,79 ~ 3,81 ppm (4H, t), 3,89 ppm (3H, s), 5,76 ~ 5,82 ppm (1H, dd), 6,32 ~ 6,38 ppm (1H, dd), 6,67 ~ 6,76 ppm (1H, q), 6,93 (1H, s), 7,11 ppm (1H, d), 8,08 ppm (1H, s), 8,43 ppm (1H, d), 8,88 ppm (1H, s), 8,99 ppm (1H, s), 9,12 ppm (1H, s)

**Ejemplo 141****Compuesto 141: N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida**

[0384] Usando el **Intermedio 110** y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  492,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 142

**Compuesto 142:** N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida

10 [0385] Usando el **Intermedio 111** y el hidrocloreto de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  480,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 143

15 **Compuesto 143:** N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida

[0386] Usando el **Intermedio 111** y el hidrocloreto de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 144

**Compuesto 144:** N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-(trifluorometilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida

25

[0387] Usando el **Intermedio 113** e hidrocloreto de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  578,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 145

30

**Compuesto 145:** N-(5-(4-(4-((etilo(metilo)amino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-acrilamida metoxi-2-morfolinofenilo)

35 [0388] Usando el **Intermedio 13** y N-etilmetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI)  $m/z$  507,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 1

**Compuesto 146:** 4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-N-(3,5-dimetilo-fenilo)pirimidina-2-amina

40

[0389] El compuesto **146** se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI)  $m/z$  356,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 2

**Compuesto 147:** 1-((1-(2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo)acetidina-3-ol

45

[0390] El compuesto **147** se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI)  $m/z$  365,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 3

50

**Compuesto 148:** (R)-1-((1-(2-(3,5-dimetilo-4-(2-(pirrolidina-1-ilo)etoxi)fenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo)pirrolidina-3-ol

[0391] El compuesto **148** se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI)  $m/z$  492,5 [M+H]<sup>+</sup>.

55

#### Ejemplo comparativo 4

**Compuesto 149:** 1-((1-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenilamino)pirimidina-4-ilo)-3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo)acetidina-3-ol

60

[0392] El compuesto **149** se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI)  $m/z$  425,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 5

65 **Compuesto 150:** 1-((4-metilo-1-(2-(2-metilbifenilo-4-ilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirrol-3-ilo)metilo)acetidina-3-ol

[0393] El compuesto **150** se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 426,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 6

**Compuesto 151:** 1-((3-ciclopropilo-1-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenilamino)pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-ilo)metilo)acetidina-3-ol

[0394] El compuesto **151** se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 451,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 7

**Compuesto 152:** 4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)-N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilo)pirimidina-2-amina

[0395] Usando el Intermedio **64**, compuesto **152** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 531,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 8

**Compuesto 153:** N1-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilo)-6-metoxi-4-morfolinobenceno-1,3-diamina

[0396] Usando el compuesto **152**, el compuesto **153** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 501,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 9

**Compuesto 154:** N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)but-3-enamida

[0397] Usando el compuesto **153**, el compuesto **154** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 569,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 10

**Compuesto 155:** (E)-N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)pent-2-enamida

[0398] Usando el compuesto **153**, el compuesto **155** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 583,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 11

**Compuesto 156:** (Z)-N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)hex-3-enamida

[0399] Usando el compuesto **153**, el compuesto **157** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 597,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 12

**Compuesto 157:** N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)propionamida

[0400] Usando el compuesto **153**, el compuesto **157** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 557,7 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo comparativo 13

**Compuesto 158:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)propionamida

[0401] Usando el compuesto **153**, el compuesto **158** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 569,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo comparativo 14**

**Compuesto 159:** N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)-2-fluoroacrilamida

[0402] Usando el compuesto **153**, el compuesto **159** se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 585,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**ENSAYOS BIOLÓGICOS****1. Ensayos de inhibición de quinasas**

[0403] Los compuestos de la presente invención se analizaron para medir su capacidad para inhibir un panel de quinasas que incluye SYK, KDR, JAK3 y mutantes EGFR.

Método: Inhibición de la actividad enzimática de la quinasa mutante SYK, KDR, JAK3 y EGFR

[0404] Los compuestos de la invención se diluyeron inicialmente a 10 mM en DMSO al 100% para el almacenamiento y se convirtieron en una solución tampón de quinasa para crear una concentración de compuesto que varía de 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M. Se dispensaron diluciones en serie de los compuestos de la invención en la placa de 96 pocillos (Greiner Biosciences™) a 6  $\mu$ l cada una. El inhibidor reversible de primera generación Erlotinib y el inhibidor irreversible Afatinib se usaron como compuesto de referencia. Humanos purificados, SYK, KDR de longitud completa y humanos truncados JAK3, mutantes EGFR como del E746-A750, L858R, L858R/T790M y del E746- A750/T790M (Carna Biosciences™), se diluyeron en tampón de quinasa y se añadieron a las soluciones de compuesto y preincubado durante 30 minutos (mutantes EGFR durante 2 horas) a temperatura ambiente. A continuación, ATP (Teknova™) de concentración aproximada de ATP (1mM para mutantes EGFR) y solución de sustrato (péptido Ulight™ -TK para SYK, Ulight™ -Jak1 para KDR y JAK3, y Ulight™ -PolyGT para mutantes EGFR (PerkinElmer™)) se añadió (12  $\mu$ l cada uno) a los pocillos que contenían la solución del compuesto y la enzima y se incubaron durante 1 hora. Después de la incubación, la solución de parada hecha con EDTA, agua y tampón de detección de lanza (PerkinElmer™) se añadió (12  $\mu$ l cada uno) a la mezcla de reacción para detener la fosforilación. Después de la adición de la solución de parada y 5 minutos de agitación, la solución de detección que contenía el anticuerpo marcado con Europio, agua y tampón de detección Lance (12  $\mu$ l cada uno) se añadió a la mezcla de reacción y se incubó nuevamente durante 50 minutos. La fosforilación del sustrato fue una función de la emisión de 665 nm medida después de la adición de la solución de detección y 50 minutos de incubación.

[0405] La potencia del compuesto se asignó como < 20 nm en  $CI_{50}$ , 21 a 200 nm en  $CI_{50}$ , 201 a 1000 nm en  $CI_{50}$  y > 1000 nm en  $CI_{50}$ . El  $CI_{50}$  valor se determinó mediante GraphPad Prism 5.

**Resultados**

[0406] Los compuestos de fórmula (I) exhibieron propiedades farmacológicas útiles. Como se usa en este documento, la concentración inhibitoria semimáxima ( $CI_{50}$ ) indica un 50% de inhibición de la actividad de quinasa dada (por ejemplo, 0% de inhibición en el control tratado sin inhibidor) por los compuestos de Fórmula (I). Los compuestos de Fórmula (I) exhibieron varios niveles de inhibición de la proteína quinasa dada en el panel. Ciertos compuestos exhibieron una inhibición potente de todos los mutantes EGFR de prueba y una buena selectividad sobre otras quinasas, KDR y SYK como se muestra en las Tablas 1 a 5.

[0407] Por ejemplo, el Compuesto **73** de Fórmula (I), a saber, N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida demostró inhibir potentemente la actividad de la quinasa de JAK3 y los cuatro mutantes EGFR a la concentración de ATP 1 mM (<20 nm en  $CI_{50}$ ) pero para inhibir pobremente el de SYK y KDR a una concentración aproximada de ATP Km (ver Tablas 1 a 5).

[0408] El compuesto de referencia Erlotinib muestra una inhibición moderada contra EGFR Del E746-A750 mutante y EGFR L858R mutante (20-200 nm en  $CI_{50}$ ) pero ninguna o poca inhibición contra otros mutantes EGFR, SYK, KDR y JAK3 (>1000 nm en  $CI_{50}$ ). Los inhibidores irreversibles Afatinib mostraron una inhibición potente contra todos los mutantes EGFR y JAK3 (<20 nm en  $CI_{50}$ ) pero ninguna o poca inhibición contra SYK y KDR (>1000 nm en  $CI_{50}$ ). Por lo tanto, algunos compuestos de Fórmula (I) mostraron una fuerte potencia y selectividad de quinasas similares al compuesto **73** y esos son igualmente similares al inhibidor irreversible Afatinib en términos de potencia contra todos los mutantes de EGFR de prueba. Sin embargo, a diferencia del Afatinib que inhibe tanto a los mutantes EGFR como al tipo silvestre, parte de la Fórmula (I) que incluye el compuesto **73** muestra poca o ninguna inhibición contra EGFR de tipo silvestre (ver Tabla 1, Tabla 2 y Figura 1), lo que sugiere que son selectivos para EGFR de tipo silvestre. Además, la inhibición potente y selectiva (<20 nM) de JAK3 por algunos de los compuestos de Fórmula (I) indica que podrían ser terapéuticamente valiosos para tratar enfermedades mediadas por JAK3 como la artritis reumatoide, enfermedades inmunes, leucemia, linfoma y cáncer metastásico.



**Tabla 1.** El mutante EGFR de potencia quinasa (T790M) por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: < 20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y > 1000nM					
Compuesto Nº	EGFR mutante	Compuesto Nº	EGFR mutante	Compuesto Nº	EGFR mutante
	T790M		T790M		T790M
Afatinib	<20	<b>56</b>	<20	<b>108</b>	<20
Erlotinib	20-200	<b>58</b>	20-200	<b>109</b>	<20
<b>6</b>	20-200	<b>59</b>	<20	<b>111</b>	20-200
<b>7</b>	<20	<b>60</b>	20-200	<b>112</b>	<20
<b>9</b>	20-200	<b>61</b>	<20	<b>113</b>	<20
<b>11</b>	<20	<b>62</b>	<20	<b>114</b>	<20
<b>14</b>	<20	<b>63</b>	20-200	<b>115</b>	<20
<b>15</b>	<20	<b>64</b>	<20	<b>116</b>	<20
<b>16</b>	20-200	<b>65</b>	201-1000	<b>117</b>	<20
<b>17</b>	<20	<b>66</b>	20-200	<b>118</b>	<20
<b>18</b>	<20	<b>67</b>	20-200	<b>119</b>	<20
<b>19</b>	<20	<b>71</b>	<20	<b>120</b>	<20
<b>20</b>	<20	<b>72</b>	20-200	<b>121</b>	<20
<b>21</b>	<20	<b>73</b>	<20	<b>122</b>	<20
<b>22</b>	<20	<b>74</b>	<20	<b>123</b>	<20
<b>23</b>	201-1000	<b>75</b>	<20	<b>124</b>	<20
<b>24</b>	<20	<b>76</b>	<20	<b>125</b>	<20
<b>25</b>	<20	<b>77</b>	<20	<b>126</b>	20-200
<b>26</b>	<20	<b>78</b>	<20	<b>127</b>	<20
<b>27</b>	<20	<b>79</b>	<20	<b>128</b>	<20
<b>28</b>	<20	<b>80</b>	<20	<b>129</b>	<20
<b>29</b>	<20	<b>81</b>	201-1000	<b>130</b>	<20
<b>30</b>	<20	<b>83</b>	<20	<b>131</b>	<20
<b>31</b>	<20	<b>84</b>	<20	<b>132</b>	<20
<b>32</b>	<20	<b>85</b>	<20	<b>134</b>	<20
<b>33</b>	<20	<b>86</b>	20-200	<b>135</b>	<20
<b>34</b>	<20	<b>87</b>	<20	<b>136</b>	<20
<b>36</b>	<20	<b>88</b>	<20	<b>137</b>	<20
<b>37</b>	<20	<b>89</b>	20-200	<b>138</b>	<20
<b>38</b>	<20	<b>91</b>	201-1000	<b>139</b>	<20
<b>40</b>	<20	<b>92</b>	<20	<b>140</b>	<20
<b>41</b>	<20	<b>93</b>	<20	<b>141</b>	<20
<b>42</b>	<20	<b>94</b>	<20	<b>143</b>	<20
<b>43</b>	<20	<b>95</b>	<20	<b>144</b>	<20
<b>44</b>	201-1000	<b>96</b>	20-200	<b>145</b>	20-200
<b>45</b>	20-200	<b>97</b>	20-200	<b>146</b>	> 1000
<b>46</b>	<20	<b>98</b>	20-200	<b>147</b>	> 1000
<b>47</b>	<20	<b>99</b>	20-200	<b>148</b>	> 1000
<b>48</b>	<20	<b>100</b>	20-200	<b>149</b>	> 1000
<b>49</b>	<20	<b>101</b>	<20	<b>150</b>	> 1000
<b>50</b>	<20	<b>102</b>	<20	<b>151</b>	> 1000
<b>51</b>	<20	<b>103</b>	<20	<b>152</b>	> 1000
<b>52</b>	<20	<b>104</b>	<20	<b>153</b>	> 1000
<b>53</b>	20-200	<b>105</b>	20-200	<b>157</b>	> 1000
<b>54</b>	<20	<b>106</b>	<20	<b>158</b>	> 1000
<b>55</b>	<20	<b>107</b>	<20	<b>159</b>	> 1000

**Tabla 2.** Los mutantes EGFR de potencia quinasa por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y > 1000nM				
Compuesto Nº	Mutantes EGFR			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
Afatinib	<20	<20	<20	<20
Erlotinib	20-200	20-200	> 1000	> 1000
<b>6</b>	20-200	20-200	<20	<20
<b>7</b>	<20	<20	<20	<20
<b>14</b>	<20	<20	<20	<20

ES 2 770 058 T3

(Continuación)

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM				
Compuesto N°	Mutantes EGFR			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
5	15	<20	<20	<20
	17	<20	<20	<20
	19	<20	<20	<20
10	21	<20	20-200	<20
	22	<20	20-200	<20
	23	201-1000		201-1000
	25	<20	<20	<20
	26	<20	<20	<20
15	28	<20	<20	<20
	29	<20	<20	<20
	30	<20	<20	<20
	31	<20	<20	<20
	32	<20	<20	<20
20	33	20-200	20-200	<20
	34	<20	20-200	<20
	35	201-1000	201-1000	201-1000
	36	<20	<20	<20
25	37	<20	<20	<20
	38	<20	<20	20-200
	39	201-1000	201-1000	20-200
	40	<20	20-200	<20
	41	<20	<20	<20
30	42	<20	20-200	<20
	43	<20	<20	<20
	44	20-200	20-200	20-200
	45	<20	20-200	<20
35	46	<20	<20	<20
	47	<20	<20	<20
	48	<20	20-200	<20
	49	<20	<20	<20
	50	<20	20-200	<20
40	51	20-200	20-200	<20
	52	<20	<20	<20
	53		20-200	20-200
	54	<20	20-200	<20
	55	<20	<20	<20
45	56	<20	<20	<20
	59	<20	<20	<20
	60	<20	20-200	<20
	61	20-200	20-200	20-200
50	62	<20	<20	<20
	63	20-200	201-1000	20-200
	64	<20	20-200	<20
	65	<20	20-200	<20
	66	<20	20-200	<20
55	67	<20	<20	<20
	68	20-200	201-1000	20-200
	69	<20	20-200	20-200
	70	20-200	20-200	20-200
	71	<20	<20	<20
60	73	<20	<20	<20
	74	<20	<20	<20
	75	<20	<20	<20
	76	<20	<20	<20
	77	<20	<20	<20
65	78	<20	<20	<20

ES 2 770 058 T3

(Continuación)

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM				
Compuesto N°	Mutantes EGFR			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
79	<20	<20	<20	<20
80	<20	<20	<20	<20
81	20-200	20-200	20-200	20-200
82	<20	20-200	<20	<20
83	<20	<20	<20	<20
84	<20	<20	<20	<20
85	<20	20-200	20-200	<20
86	<20	<20	<20	<20
87	<20	<20	<20	<20
88	<20	<20	<20	<20
89	20-200	20-200	<20	<20
90	<20	20-200	<20	<20
91	<20	20-200	20-200	<20
92	<20	<20	<20	<20
93	<20	<20	<20	<20
94	<20	<20	<20	<20
95	<20	<20	<20	<20
96	<20	<20	<20	<20
97	20-200	<20	<20	<20
98	<20	20-200	20-200	
99	<20	20-200	20-200	
100	<20	<20	<20	<20
101	<20	<20	<20	
102	<20	<20	<20	
103	<20	<20	<20	
106	<20	<20	<20	<20
107	<20	<20	<20	<20
108	<20	<20	<20	<20
109	<20	<20	<20	<20
112	<20	<20	<20	<20
113	<20	<20	<20	<20
114	<20	<20	<20	<20
115	<20	<20	<20	<20
118	<20	<20	<20	<20
119	<20	<20	<20	<20
120	<20	<20	<20	<20
121	<20	<20	<20	<20
122	<20	<20	<20	<20
123	<20	<20	<20	<20
124	<20	<20	<20	<20
125	<20	<20	<20	<20
126	<20	<20	<20	<20
127	<20	<20	<20	<20
128	<20	<20	<20	<20
129	<20	<20	<20	<20
130	<20	<20	<20	<20
131	<20	<20	<20	<20
132	<20	<20	<20	<20
134	<20	<20	<20	<20
135	<20	<20	<20	<20
136	<20	<20	<20	<20
137	<20	<20	<20	<20
138	<20	<20	<20	<20
139	<20	<20	<20	<20
140	<20	<20	<20	<20

(Continuación)

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM				
Compuesto N°	Mutantes EGFR			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
141	<20	<20	<20	<20
142	<20	<20	<20	<20
145	<20	<20	<20	<20
146	> 1000	> 1000	201-1000	201-1000
147	> 1000	> 1000	201-1000	> 1000
148	> 1000	> 1000	201-1000	201-1000
149	> 1000	> 1000	201-1000	> 1000
150	> 1000	> 1000	201-1000	> 1000
151	> 1000	20-200	20-200	201-1000
152	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
153	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
156	> 1000	> 1000	201-1000	20-200
157	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
158	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
159	> 1000	> 1000	20-200	20-200

**Tabla 3.** La potencia de quinasas de JAK3 por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM					
Compuesto N°	JAK3	Compuesto N°	JAK3	Compuesto N°	JAK3
Afatinib	> 1000	40	<20	71	<20
Erlotinib	201-1000	42	<20	73	<20
14	<20	46	<20	74	<20
17	<20	47	<20	75	<20
19	<20	48	<20	76	<20
25	<20	49	<20	78	20-200
26	<20	50	<20	79	<20
29	<20	54	<20	122	<20
32	<20	55	<20	123	<20
34	20-200	62	<20	124	<20
36	<20	65	20-200		

**Tabla 4.** La potencia de quinasas de SYK por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM					
Compuesto N°	Syk	Compuesto N°	Syk	Compuesto N°	Syk
Afatinib	> 1000	51	> 1000	102	> 1000
Erlotinib	> 1000	52	201-1000	104	> 1000
6	> 1000	53	> 1000	105	> 1000
7	> 1000	54	> 1000	106	20-200
9	> 1000	55	> 1000	107	20-200
11	20-200	56	> 1000	108	20-200
14	201-1000	58	201-1000	109	> 1000
15	201-1000	59	> 1000	111	> 1000
16	> 1000	60	> 1000	114	201-1000
17	201-1000	61	> 1000	115	> 1000
18	> 1000	62	> 1000	116	> 1000
19	20-200	63	> 1000	117	> 1000
20	201-1000	64	> 1000	118	20-200
21	201-1000	65	> 1000	119	201-1000
22	20-200	66	> 1000	120	20-200
23	> 1000	67	> 1000	122	20-200
24	201-1000	68	> 1000	123	201-1000

(Continuación)

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM					
Compuesto N°	Syk	Compuesto N°	Syk	Compuesto N°	Syk
25	201-1000	69	> 1000	124	20-200
26	201-1000	71	201-1000	127	201-1000
27	> 1000	73	201-1000	129	201-1000
28	201-1000	74	20-200	130	201-1000
29	20-200	75	20-200	131	201-1000
30	20-200	76	201-1000	134	201-1000
31	20-200	77	201-1000	135	> 1000
32	201-1000	78	> 1000	138	> 1000
33	> 1000	79	201-1000	139	> 1000
34	201-1000	80	> 1000	140	> 1000
35	> 1000	81	> 1000	141	201-1000
36	> 1000	82	> 1000	142	201-1000
37	201-1000	83	> 1000	143	201-1000
38	> 1000	84	> 1000	146	20-200
39	> 1000	86	> 1000	147	20-200
40	> 1000	87	> 1000	148	201-1000
41	201-1000	88	201-1000	149	> 1000
42	> 1000	90	> 1000	150	> 1000
43	> 1000	92	> 1000	151	201-1000
44	> 1000	93	> 1000	152	> 1000
45	> 1000	94	> 1000	153	> 1000
46	201-1000	95	> 1000	156	> 1000
47	201-1000	96	> 1000	157	> 1000
48	201-1000	97	> 1000	158	> 1000
49	201-1000	100	> 1000	159	> 1000
50	> 1000	101	> 1000		

**Tabla 5.** La potencia de quinasa de KDR por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM					
Compuesto N°	KDR	Compuesto N°	KDR	Compuesto N°	KDR
Afatinib	> 1000	40	> 1000	71	> 1000
Erlotinib	201-1000	42	> 1000	73	> 1000
14	> 1000	46	> 1000	74	> 1000
17	201-1000	47	> 1000	75	> 1000
19	201-1000	48	> 1000	76	> 1000
25	> 1000	49	> 1000	78	> 1000
26	> 1000	50	> 1000	79	> 1000
29	> 1000	54	> 1000	82	> 1000
32	> 1000	55	> 1000	122	> 1000
34	> 1000	62	> 1000	123	> 1000
36	> 1000	65	> 1000	124	> 1000

## 2. Ensayo de viabilidad celular

[0409] Los compuestos de la invención se prueban por sus efectos en las líneas celulares de NSCLC para ilustrar la eficacia de la invención a nivel celular. La mala regulación y, en particular, la sobreactivación de mutantes EGFR se han implicado en una mayor proliferación de líneas de NSCLC. Entre esas líneas celulares, la viabilidad celular de PCC NSCLC depende de la activación del mutante EGFR del E746-A750 como lo hace la célula H1975 en la activación del mutante EGFR L858R/T790M. Y la viabilidad celular de H2073 depende de EGFR de tipo silvestre.

[0410] Por lo tanto, la viabilidad de PC9 por el compuesto de Fórmula (I) representa la potencia celular del compuesto de prueba contra el mutante EGFR del E746-A750 y la de H1975 lo hace contra el mutante EGFR L858R/T790M. Y el de H2073 representa la potencia de EGFR de tipo silvestre en la línea NSCLC.

65 Método

[0411] Los compuestos de la invención y las referencias se probaron contra H2073, PC9 y H1975 obtenidos de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta línea celular se mantuvo con un medio del Instituto Roswell Park Memorial (RPMI) (GIBCO™) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS; GIBCO™) y 2-mercaptoetanol 0,05 mM. Las células se sembraron a 3x10<sup>3</sup> células/100 µL/pocillo en placa de cultivo de 96 pocillos, y después se añadió compuesto diluido en serie. El inhibidor reversible de primera generación Erlotinib y el inhibidor irreversible Afatinib se usaron como inhibidor de referencia. Después de un período de incubación de 72 horas a 37°C, las células se sometieron a un ensayo ATPLite (Promega) para determinar los efectos citotóxicos del compuesto.

[0412] La potencia del compuesto se asignó como < 20 nm en CI<sub>50</sub>, 21 a 200 nm en CI<sub>50</sub>, 201 a 1000 nm en CI<sub>50</sub> y >1000 nm en CI<sub>50</sub>. El valor de CI<sub>50</sub> se determinó mediante GraphPad Prism 5.

Resultado

[0413] Como se usa en el presente documento, la concentración inhibitoria máxima media (CI<sub>50</sub>) indica una inhibición del 50% sobre la viabilidad de la célula dada por los compuestos de Fórmula (I).

[0414] La Tabla 6 muestra la viabilidad celular de células que expresan EGFR mutantes en comparación con la célula que expresa EGFR de tipo silvestre y proporciona la relación de selectividad de la célula que expresa EGFR de tipo silvestre a la célula que expresa mutantes para cada compuesto de prueba. Los compuestos de Fórmula (I) exhibieron un potente rango de inhibición (<20 nm en CI<sub>50</sub>) en la célula PC9 y, además, en la célula H1975 donde Erlotinib no mostró ninguna inhibición potente. Por ejemplo, el compuesto 73 de Fórmula (I), a saber, N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida mostró una inhibición potente en las células PC9 y H1975 pero no en H2073, mientras que Afatinib mostró una inhibición potente en H2073, PC9 y H1975. A diferencia de Afatinib, parte de esta invención mostró una gran selectividad de tipo silvestre EGFR a nivel celular (por ejemplo, el compuesto 73 con > 200 veces selectivo en potencia celular que se muestra en la Tabla 6).

**Tabla 6.** La actividad antiproliferación contra H2073, PC9 y H1975 por los compuestos seleccionados de Fórmula (I).

Potencia celular: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM					
Comparación de pliegues (selectividad): < 20 veces, 20-100 veces, 101-200 veces y >200 veces					
Compuesto N°	EGFR tipo silvestre	Mutantes EGFR		Selectividad sobre el tipo silvestre	
				Tipo silvestre vs mutante	
	H2073 (nM)	PC9 (nM)	H1975 (nM)	H2073/PC9 (vez)	H2073/H1975 (vez)
Afatinib	20-200	<20	20-200	<20	<20
Erlotinib	> 1000	20-200	> 1000	20-100	<20
14	> 1000	<20	20-200	> 200	20-100
19	> 1000	<20	20-200	100-200	20-100
25	> 1000	<20	<20	> 200	101-200
26	> 1000	20-200	20-200	20-100	101-200
29	> 1000	20-200	20-200	<20	<20
32	> 1000	201-1000	20-200	20-100	20-100
36	> 1000	20-200	20-200	20-100	20-100
42	> 1000	201-1000	20-200	20-100	> 200
46	> 1000	<20	20-200	> 200	101-200
48	> 1000	201-1000	201-1000	<20	<20
50	> 1000	20-200	20-200	101-200	> 200
54	> 1000	20-200	201-1000	20-100	<20
55	> 1000	<20	20-200	> 200	101-200
62	> 1000	20-200	20-200	> 200	> 200
71	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
73	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
74	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
75	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
76	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
78	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
79	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
82	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
84	20-200	<20	<20	<20	<20
86	201-1000	<20	<20	20-200	20-200

(Continuación)

Compuesto N°	EGFR tipo silvestre	Mutantes EGFR		Selectividad sobre el tipo silvestre	
				Tipo silvestre vs mutante	
				H2073/PC9 (vez)	H2073/H1975 (vez)
	H2073 (nM)	PC9 (nM)	H1975 (nM)		
92	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
93	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
100	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
106	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
118	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
122	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
123	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
124	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
146	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
147	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
148	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
149	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
151	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
154	> 1000	20-200	201-1000	<20	<20
155	> 1000	201-1000	201-1000	<20	<20
156	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
157	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
158	> 1000	20-200	201-1000	<20	<20
159	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20

### 3. Análisis Western

[0415] Los compuestos de la invención y las referencias se prueban por sus efectos en las líneas celulares de NSCLC para medir la potencia molecular contra el nivel de fosforilación de tipo silvestre y mutante EGFR e ilustran la selectividad sobre el EGFR de tipo p. El nivel de inhibición de la fosforilación de EGFR mutante en las líneas PC9 y H1975 de NSCLC debe ilustrarse para comprender si está correlacionado con la potencia de la enzima quinasa y la potencia celular del compuesto. En base a estos resultados, la selectividad del compuesto contra mutantes EGFR sobre el tipo silvestre EGFR puede abordarse en un nivel molecular fisiológicamente relevante.

#### Método

[0416] Las líneas de NSCLC H1299, PC9 y H1975 se trataron con la concentración de compuestos indicada durante 4 horas. El inhibidor reversible de primera generación Erlotinib y el inhibidor irreversible Afatinib se usaron como inhibidor de referencia. Para el experimento de activación de EGFR silvestre, la línea celular H1299 se trató simultáneamente con la adición de ligando EGF3NM. Las células se lisaron en tampón RIPA (Tris•HCl 25 mM pH 7,6, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al 1%, SDS al 0,1%) que contiene cóctel de proteasa e inhibidor de fosfatasa (Thermo scientific). Cantidades equivalentes de proteína se separaron mediante el sistema NuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel (Invitrogen™), y luego se transfirieron a membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas se sondearon con un anticuerpo anti-fosfo-Y1067 EGFR (Cell Signaling Technology™) y luego se separaron con Restore Western Blot Stripping Buffer (Thermo Scientific™). Las membranas se sondearon nuevamente con un anticuerpo anti-EGFR o anti-actina (Cell Signaling Technology™) para evaluar el control de carga. Las membranas se visualizaron por quimioluminiscencia mejorada.

[0417] Para calcular la inhibición del nivel de fosforilación de p-EGFR de tipo silvestre, p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M, la intensidad de cada banda tratada por la concentración indicada de inhibidor se midió por densitómetro para traducirse a valor numérico y el valor numérico de cada intensidad se comparó con el de cada control de actina a la concentración indicada. El valor de  $CI_{50}$  se determinó mediante GraphPad Prism 5.

#### Resultado

[0418] Como se usa en este documento, la concentración inhibitoria máxima media ( $CI_{50}$ ) indica una inhibición del 50% en el fosfo-nivel de rilación en Y1068 de cada proteína EGFR (p. ej., P-EGFR de tipo silvestre, p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M) por el compuestos de Fórmula (I).

[0419] La Tabla 7 muestra la inhibición del nivel de fosforilación de EGFR mutante en comparación con el EGFR de tipo silvestre y proporciona la relación de selectividad de tipo silvestre a mutante para cada compuesto de prueba. Los compuestos seleccionados de Fórmula (I) como los compuestos 26 y 73 exhibieron una inhibición potente contra p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M pero no contra el tipo silvestre p-EGFR (mostrado en la Figura 1 y la Tabla 7), mientras que Afatinib mostró una inhibición potente contra p-EGFR de tipo silvestre, p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M. Mientras que Afatinib reveló una selectividad de 28,7 veces en el tipo silvestre p-EGFR del19/p-EGFR y una selectividad de 9,6 veces en el tipo silvestre p-EGFR L858R, T790M/p-EGFR, el compuesto 26 mostró una selectividad de 572,4 veces y 1440,3 veces, respectivamente. Por lo tanto, algunos de los compuestos de la invención mostraron una mejor selectividad de tipo silvestre EGFR en el nivel de potencia molecular que Afatinib.

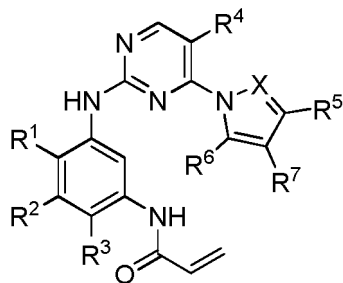
**Tabla 7.** La potencia en el nivel de fosforilación de EGFR de tipo silvestre y mutantes por compuestos representativos de Fórmula (I)

Compuesto N°	Potencia molecular: < 20 nM, 20-200 nM, 201-1000nM y >1000nM Comparación de veces (selectividad): < 20 veces, 20-100 veces, 101-200 veces y >200 veces				
	H1299	PC9	H1975	Selectividad sobre el tipo silvestre	
	p-EGFR de tipo silvestre	p-EGFR del 19 (E746-A750)	p-EGFR L858R, T790M	p-de tipo silvestre sobre p-EGFR del19	p-de tipo silvestre sobre p-EGFR L858R, T790M
Erlotinib	> 1000	<20	> 1000	20-100	ND
Afatinib	20-200	<20	<20	20-100	<20
<b>14</b>	> 1000	<20	<20	> 200	20-100
<b>26</b>	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
<b>46</b>	20-200	<20	<20	20-100	20-100
<b>73</b>	201-1000	<20	<20	20-100	20-100
<b>74</b>	201-1000	<20	<20	101-200	20-100
<b>78</b>	> 1000	<20	<20	> 200	101-200
<b>122</b>	201-1000	<20	<20	20-100	20-100



## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de Fórmula (I):



I

en donde:

X es CH o N;

R<sup>1</sup> es H, R<sup>8</sup> o -OR<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo o arilo es opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-5</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, C<sub>1-3</sub> alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>8</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo es opcionalmente sustituido con halógeno o -OR<sup>8</sup>, y en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup> o C(O)NHR<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

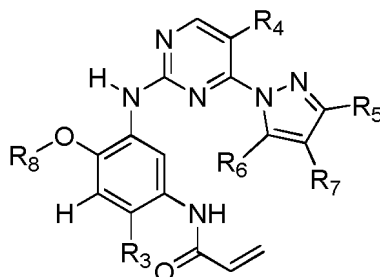
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos con halógeno, hidroxilo, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NHR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup><sub>2</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup> o C<sub>2-4</sub> alqueno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto está representado por la Fórmula (II):



II

en donde:

R<sup>3</sup> es hidrógeno, heterociclilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende de 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-5</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, C<sub>1-3</sub> alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>8</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno o -OR<sup>8</sup>, en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, o C(O)NHR<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

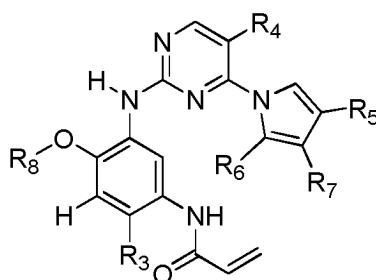
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos con halógeno, hidroxilo, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NHR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup><sub>2</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup> o C<sub>2-4</sub> alqueno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto está representado por la Fórmula (III):



III

en donde:

$R^3$  es hidrógeno, heterociclilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende de 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^{11}R^{12}$ , o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con  $R^{13}$ ; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con  $R^8$ ;

$R^4$  es hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-5}$  cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o  $CF_3$ ;

$R^5$  es hidrógeno,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con  $R^{13}$ ;

$R^6$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

$R^7$  es hidrógeno,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR^8$ ,  $C_{1-3}$  alquilo,  $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ , o  $C(O)NR^{11}R^{12}$ , en donde cada n es independientemente 1 o 2;

$R^8$  se selecciona de  $C_{1-6}$  alquilo o  $C_{3-7}$  cicloalquilo;

$R^9$  se selecciona de  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el  $C_{1-6}$  alquilo o  $C_{3-7}$  cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno o  $-OR^8$ , en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con  $-R^8$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ , o  $C(O)NHR^8$ ;

$R^{10}$  es  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo o  $(CH_2)_nNR^9R^8$ , en donde cada n es independientemente 1 o 2;

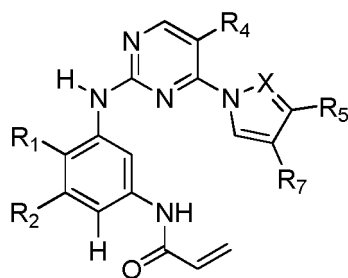
$R^{11}$  y  $R^{12}$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos con halógeno, hidroxilo,  $-OR^8$ ,  $-NR^9R^{10}$  o  $-NR^{11}R^{12}$ ; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno con  $-R^8$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)NHR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2NH_2$ , o  $-SO_2NR^8_2$ ; y

$R^{13}$  se selecciona de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $R^8$ ,  $-OR^8$  o  $C_{2-4}$  alqueno.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto está representado por la Fórmula (IV):



## IV

en donde:

X es CH o N;

R<sup>1</sup> es H, R<sup>8</sup> o -OR<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>; y en donde el heteroarilo que tiene uno o más de nitrógeno átomos es opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-5</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, CN o CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R<sup>13</sup>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, C<sub>1-3</sub> alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>8</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno o -OR<sup>8</sup>, en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, o C(O)NHR<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros está opcional e independientemente sustituido en uno o más carbonos con halógeno, hidroxilo, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno con -R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NHR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup><sub>2</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup> o C<sub>2-4</sub> alqueno.

**5.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R<sup>1</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, F o Cl; R<sup>5</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo, N-metilo pirrolidinilo, N-metilo pirazolilo o fenilo; R<sup>8</sup> es metilo; y n es 1.

**6.** El compuesto de la reivindicación 4, en donde R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es furanilo, tiofenilo, N-metilo pirazolilo o fenilo; R<sup>4</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, F, o Cl; R<sup>5</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo, N-metilo pirrolilo, pirazolilo N-metilo, o fenilo; y n es 1.

**7.** El compuesto de la reivindicación 5, en donde R<sup>2</sup> es H; R<sup>6</sup> es H; R<sup>3</sup> es morfolino, N-metilo piperazinilo, piperidinilo, acetidinilo, pirrodinilo, 4-acetilpiperidinilo, N,N-dimetilamino, 1,4-oxazepan-4-ilo o 4-metilo-1,4, -diazepan-1-ilo; y R<sup>7</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R<sup>7</sup> es -(CH<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -(CH<sub>2</sub>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>.

9. El compuesto de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde R<sup>9</sup> es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, o ciclobutilmetilo; y R<sup>10</sup> es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, oxetanilo, oxetanometilo, N-metiazetino, N,N-dimetiletilo, o metoxietilo; y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es acetidinilo, 3-hidroxi acetidinilo, 3-metoxi acetidinilo, pirrolidinilo, (S)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (R)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidinilo, (3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metilpiperazinilo, azamorfolinilo, N-metilazapiperazinilo, N-acetilo piperazinilo o tiomorfolinilo.

10. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, 2-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-piridilo, 4-piridilo o fenilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

15 N-(3-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
metoxifenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
20 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-  
metilfenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-(dimetilamino)metilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-(dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
25 morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
metoxifenilo)acrilamida,  
N-(4-metoxi-3-(4-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-5-  
30 metilfenilo)acrilamida,  
N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifeno  
nil)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
35 ilamino)fenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
morfolinofenilo)acrilamida,  
40 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-((2-  
(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-  
1-ilo)fenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidina-1-  
45 ilo)fenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
50 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-  
4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(4-metoxi-5-(5-metilo-4-(4-((metilo(1-metilacetidina-3-ilo)amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
55 ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-  
ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
60 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-  
ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
(R)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
(S)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-  
65 metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-

2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((3-idroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(piperidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(4-((3-idroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 5 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoksi-5-(5-metilo-4-(4-(morfolinometilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 10 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 15 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoksi-5-(4-(4-((3-metoxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 20 (R)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(1,4-oxazepan-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(4-metilo-1,4-diazepan-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 25 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoksi-5-(4-(4-((3-metoxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 30 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 35 N-(5-(4-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-((3-idroxiacetidina-1-ilo)metilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-cloro-4-(4-((3-idroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 40 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-cloropirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 45 N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 50 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 55 N-(3-(4-(4-((3-idroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((3-idroxiacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 60 N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-fluoro-4-(4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazo-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 65 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoksi-2-morfolinofenilo)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metilo-1,2,3,6-  
 tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo)acrilamida,  
 5 N-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-5-metoxibifenilo-2-  
 ilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(hidroximetilo)) 3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 10 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(4-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2',5-dimetoxibifenilo-2-  
 ilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo))-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4,4-difluoropiperidina-1-  
 ilo)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 15 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 20 N-(5-(4-(4-((3-fluoroacetidina-1-ilo)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 25 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 30 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-me tiox-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 35 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(4-(2-fluoroetilo)piperazina-  
 1-ilo)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 40 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-p-tolilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 45 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoxi-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 50 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(2,5-dimetilfenilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(4-metoxi-2-morfolino-5-(4-(3-fenilo-4-(pirrolidina-1-ilmetilo))-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)fenilo)acrilamida,  
 55 N-(5-(4-(4-(hidroximetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofeno  
 nil)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((etilo)metilo)amino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 60 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-  
 metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 65 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-

ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-((dimetilamino)metilo))-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilo amino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropía l-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-(tiofeno-2-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-isopropilo-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-terc-butilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-2-(etilo(2-metoxietilo)amino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(furano-3-ilo)-1H-pir azol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morcolofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(piridina-3-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-



morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-(furano-3-ilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 5 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-(furano-3-ilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((dimetilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 (metilo(oxetano-3-ilo)amino)fenilo)acrilamida,  
 10 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1)-ilmetilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-  
 4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metilo)-3-(piridina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 15 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(3-ciclopropilo-4-((etilometilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-  
 ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 20 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(4-(acetidina-1-ilmetilo)-3-ciclopropilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-ciclopropilo-4-((etilometilamino)metilo)-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,  
 N-(2-(acetidina-1-ilo)-5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-  
 25 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(3-(acetidina-1-ilmetilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-2-(tenue etilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-metilo-1H-pirrol-1-ilo)-5-fluoropirimidina-2-ilamino)-4-  
 metoxifenilo)acrilamida,  
 30 N-(2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilamino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metilo)-4-(trifluorometilo)-1H-pirrol-1-ilo)-5-  
 fluoropirimidina-2-ilamino)-4-metoxifenilo)acrilamida,  
 N-(5-(4-(4-((etilometilamino)metilo)-3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-  
 morfolinofenilo)acrilamida,

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección  
 seleccionada del grupo que consiste en cáncer, rechazo de aloinjerto, enfermedad de injerto contra huésped,  
 40 retinopatía diabética, neovascularización coroidea debido a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis,  
 artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión del pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis,  
 diabetes mellitus, angiopatía diabética, retopatía de la prematuridad, aterosclerosis, restenosis, asma, rechazo de  
 trasplante, inflamación, trombosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, úlcera colitis, lupus,  
 pancreatitis crónica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

45 13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste  
 en hemangiomas infantiles, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello,  
 cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático.

50 14. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el rechazo de trasplante es rechazo de  
 trasplante de médula ósea.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 como  
 ingrediente activo.

**Potencia molecular contra mutante EGFR en nivel celular NSCLC**

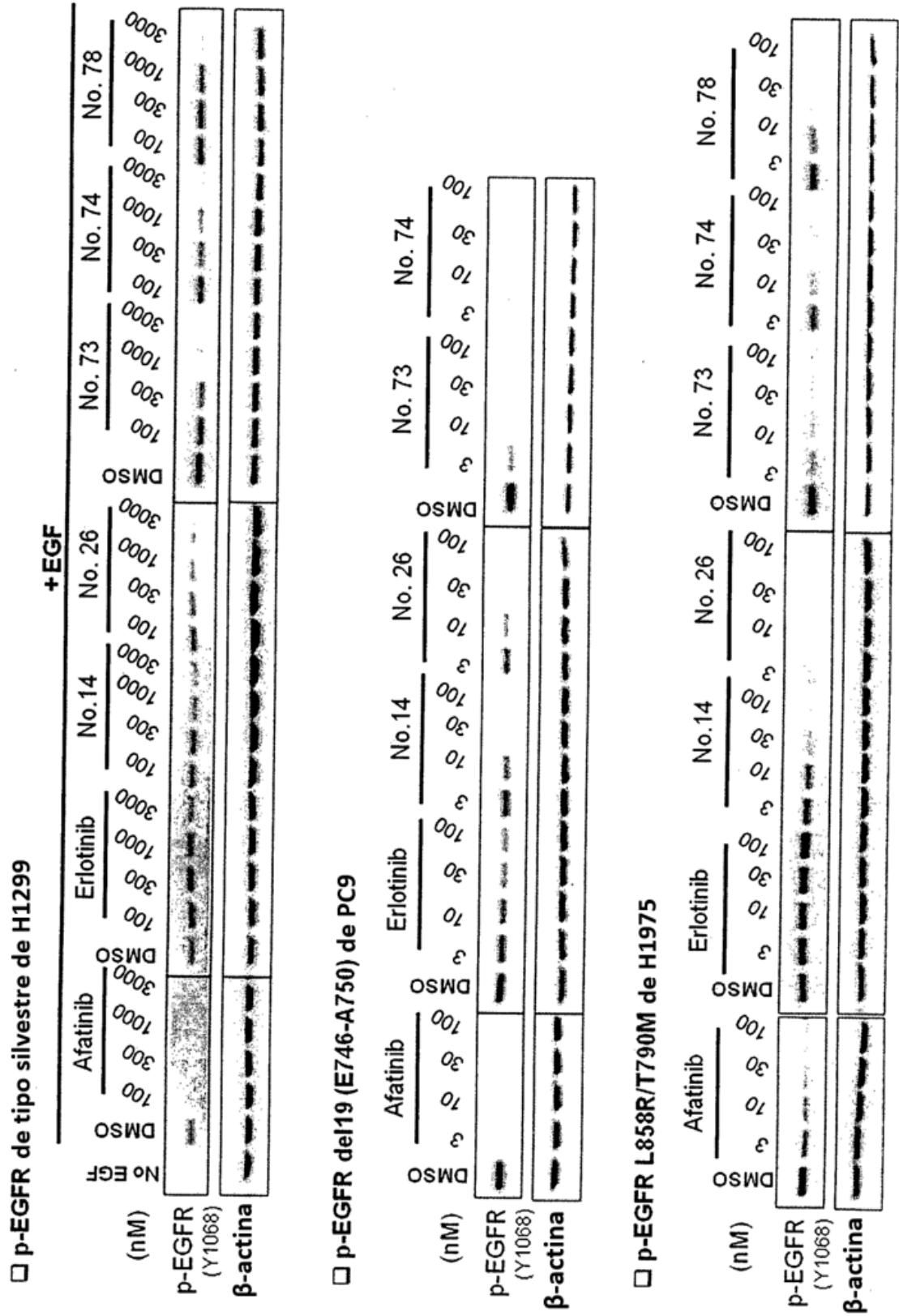


Figura 1