(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 791 525**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)
C07D 239/47	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2014** **E 17191467 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3299368**

(54) Título: **Derivados de aminopirimidina novedosos**

(30) Prioridad:

29.11.2013 EP 13195081

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ANGST, DANIELA;
GESSIER, FRANÇOIS y
VULPETTI, ANNA

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 791 525 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminopirimidina novedosos

La presente invención describe nuevos derivados de aminopirimidina, como se definen en la presente, que son buenos candidatos para fármacos.

Los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, pueden exhibir generalmente una inhibición selectiva de la tirosina-cinasa de Bruton (Btk, por sus siglas en inglés).

Antecedentes de la invención

La función esencial de Btk en una enfermedad autoinmunitaria se pone de manifiesto con las observaciones de que los ratones deficientes en Btk están protegidos en modelos preclínicos estándar para la artritis reumatoide (Jansson y Holmdahl 1993), lupus eritematoso sistémico (Steinberg *et al.* 1982), así como también enfermedades alérgicas y anafilaxis (Hata *et al*. 1998). Además, muchos cánceres y linfomas expresan Btk y parecen depender de la función de Btk (Davis *et al.* 2010). La función de BTK en enfermedades que incluyen la autoinmunidad, inflamación y cáncer ha sido objeto de revisión recientemente (Tan *et al*. 2013; Rickert 2013). El documento WO2013/083666 divulga compuestos de tipo 8-fluoro-2*H*-isoquinolin-1-ona/8-fluoro-2*H*-ftalazin-1-ona sustituidos que inhiben Btk.

Compendio de la invención

Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk por parte de los compuestos de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos, especialmente enfermedades o trastornos relacionados con Btk. Esto puede incluir, sin carácter limitante, trastornos autoinmunitarios y enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o afecciones vasculíticas. Puede incluir, sin carácter limitante, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o afecciones provocadas por hipersensibilidad o anafilaxis de tipo inmediata o diferida. Puede incluir, sin carácter limitante, rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedad del injerto frente al hospedador. Puede incluir, sin carácter limitante, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos, que incluyen la leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, linfoma no hodgkiniano y otros linfomas de linfocitos B.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para su uso como un medicamento. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por Btk.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se selecciona entre:
N-(3-(5-((1-acriloilazetidin-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
N-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
(*S*)-*N*-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.

En una realización, la invención proporciona un compuesto que es *N*-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una realización, la invención proporciona un compuesto que es *N*-(3-(5-((1-acriloilazetidin-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una realización, la invención proporciona un compuesto que es (*S*)-*N*-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Los términos «sal» o «sales», tal como se utilizan en la presente, se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las «sales» incluyen, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que habitualmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato,

gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

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

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pretende que cualquier fórmula química proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas químicas proporcionadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos tales como ^{2}H y ^{13}C. Los compuestos marcados isotópicamente de este tipo son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinéticos (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de sustratos o fármacos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de la invención marcados con isótopos, como se definen en la presente, se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando uno reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención, como se define en la presente. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, se puede definir a través del factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de

incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

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

Los compuestos de la invención, como se definen en la presente, que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de puentes de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Esos cocristales se pueden preparar a partir de un compuesto de la presente invención, como se define en la presente, mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución un compuesto de la invención, como se define en la presente, con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de esa manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la invención, como se define en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos por los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.ª ed. Mack Printing Company, 1990, 4ágs.. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejora los síntomas, alivia afecciones, retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad o previene una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por Btk, o (ii) caracterizado por la actividad (normal o anómala) de Btk; o (2) reducir o inhibir la actividad de Btk; o (3) reducir o inhibir la expresión de Btk. En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de Btk; o reducir o inhibir la expresión de Btk parcial o totalmente.

El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Habitualmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

El término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad concretos, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

El término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno, tal como se utiliza en la presente, se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea de manera física (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológica (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría, desde un punto de vista biológico, médico o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «uno/a», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (por ejemplo, «tal/es como») proporcionado en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del (de los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida en un enantiómero, por ejemplo, la configuración €, (*S*) o (*R*,*S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración € o (*S*). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* €.

Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de estos.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido con actividad óptica, y la liberación del compuesto ácido o básico con actividad óptica. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido con actividad óptica, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O*,*O*'-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, pueden formar solvatos de forma inherente o por diseño con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este), como se define en la presente, con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, incluidas las sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos de manera inherente o por diseño.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, como se define en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como la administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluye, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a las operaciones farmacéuticas convencionales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con
a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o tener un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, como se define en la presente, en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos

dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente atractivos y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo digestivo y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, como se define en la presente, con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un apósito que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del hospedador con una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y un medio para fijar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para el uso profiláctico en cremas de protección solar, lociones, aerosoles y similares. Por tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de espray en aerosol desde un recipiente a presión, bomba, un espray, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de vademécum adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y envases de tiras.

La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención, como se define en la presente, en forma de un principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de Ph o tampones salinos, etc.

Los compuestos de la invención, como se definen en la presente, en forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades de modulación de Btk, por ejemplo, como indican las pruebas *in vitro* e *in vivo*, como se proporciona en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para la terapia.

Utilidad

Los compuestos de la invención, como se definen en la presente, pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación selecciona entre: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo del trasplante; enfermedades en las que la producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citocinas u organogénesis linfoide son anómalas o indeseables; incluida la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmunitaria, vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (AACN), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmunitaria crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), ateroesclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante mediado por anticuerpos (RMA), enfermedad del injerto frente al hospedador, rechazo del trasplante crónico, agudo e hiperagudo mediado por linfocitos B; trastornos tromboembólicos, infarto de miocardio, angina de pecho, accidentes cerebrovasculares, trastornos isquémicos, embolia pulmonar; cánceres de origen hematopoyético incluidos, sin carácter limitante, el mieloma múltiple; leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no hodgkiniano; linfomas, policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Waldenstrom.

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

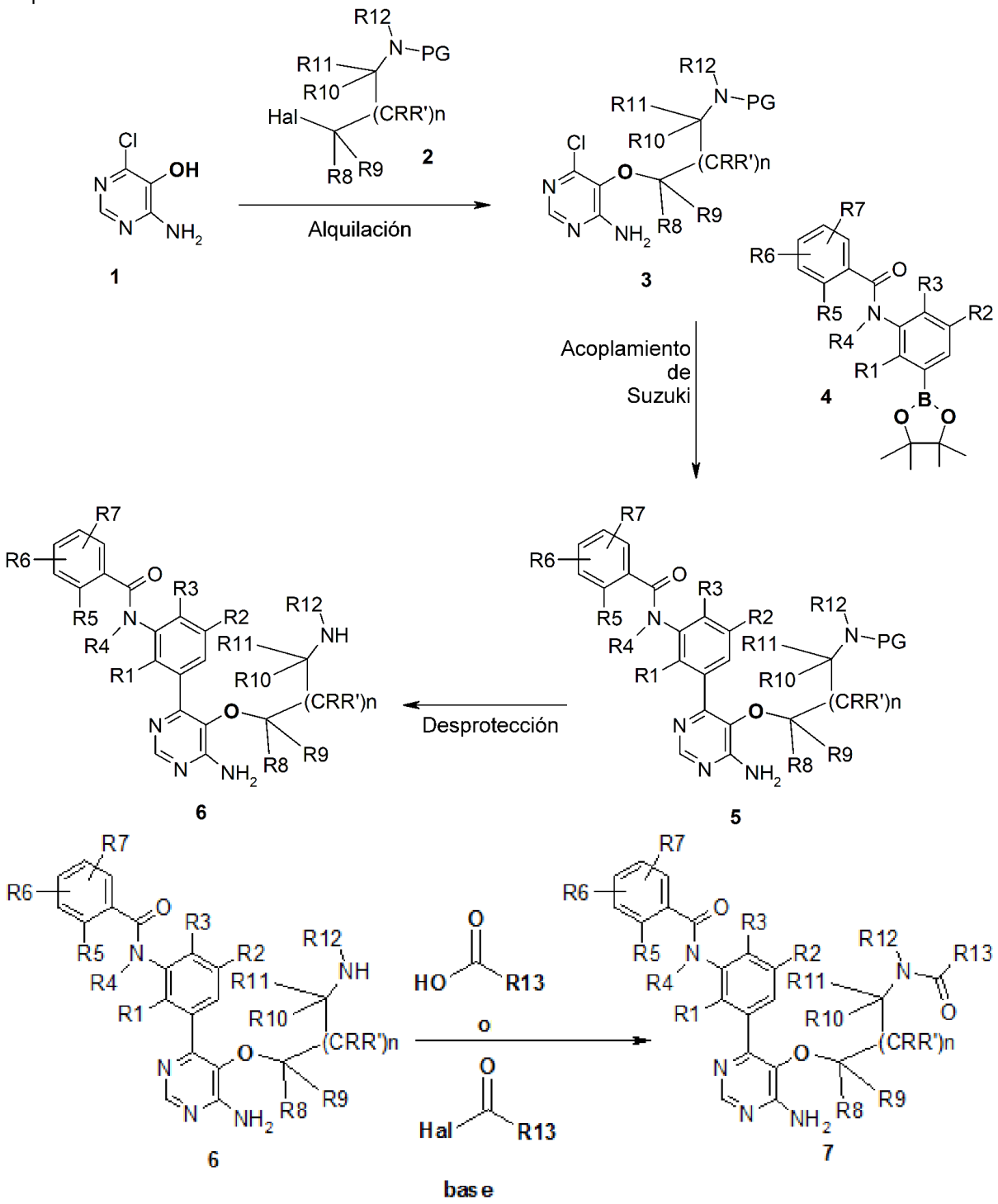
En otra realización, los compuestos de la invención, como se definen en la presente, pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres de origen hematopoyético incluidos, sin carácter limitante, el mieloma múltiple; leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no hodgkiniano; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y/o enfermedad de Waldenstrom.

En otra realización, los compuestos de la invención, como se definen en la presente, pueden ser útiles en el tratamiento de la urticaria autoinmunitaria crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), ateroesclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto y/o enfermedad de Graves.

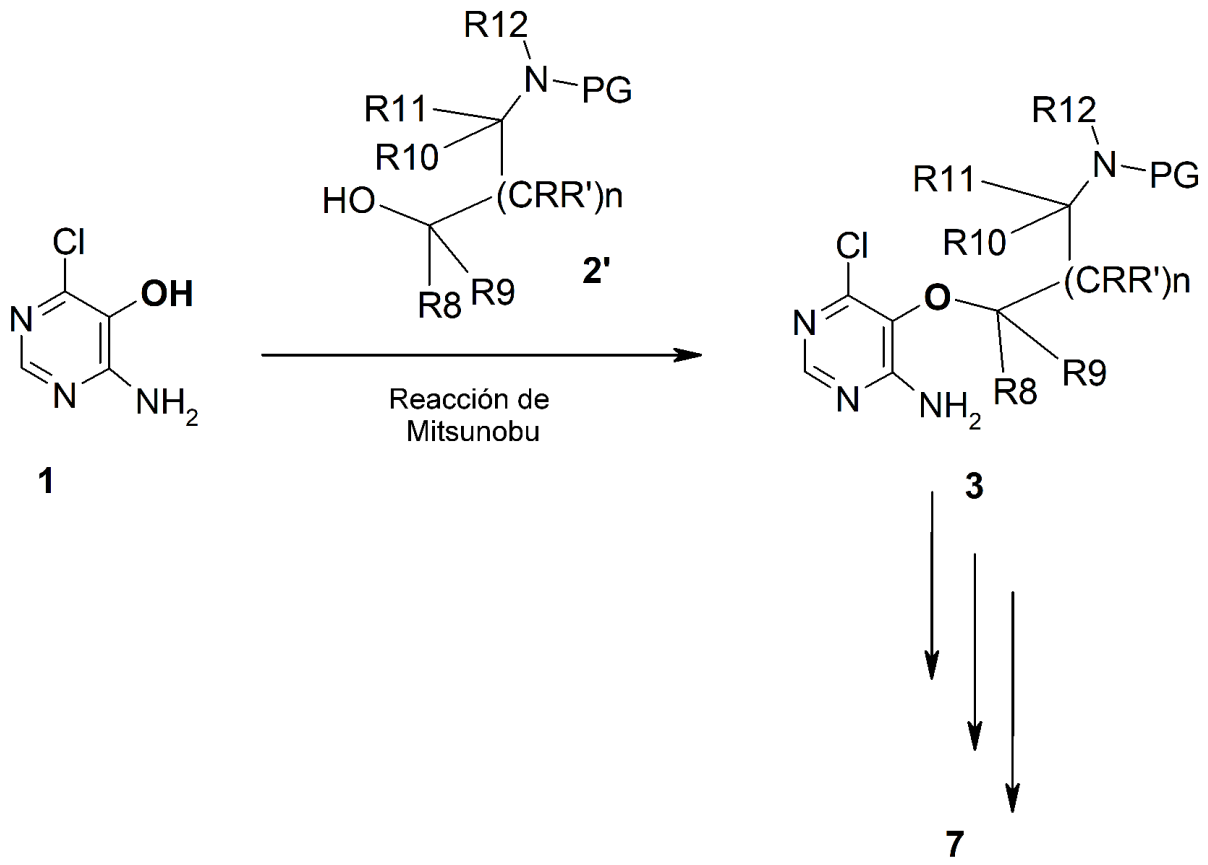
Métodos de síntesis de aminopirimidinas

Los compuestos de la invención, como se definen en la presente, es decir, se pueden preparar de acuerdo con la definición general de la siguiente fórmula (I), se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que conlleva una alquilación de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol 1 con un haluro de alquilo 2 utilizando una base apropiada, acoplamiento de Suzuki con un éster borónico utilizando un catalizador de paladio apropiado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), desprotección utilizando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, y después formación de amida de la sal de amonio o la amina libre con un ácido utilizando un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o con un cloruro de ácido utilizando una base apropiada, tal como DIPEA, como se muestra en el **Esquema 1** a continuación:

Esquema 1:



Como alternativa, los compuestos de la invención, como se definen en la presente, se pueden preparar mediante una secuencia de reacción alternativa (se muestra a continuación) que comprende los pasos de hacer reaccionar la aminohidroxipirimidina 1 con el derivado hidroxilaminoalquílico 2' en una reacción de Mitsunobu para generar el intermedio 3, y ese intermedio 3 se hace reaccionar a continuación mediante un acoplamiento de Suzuki para producir el intermedio 5, el cual se desprotona a continuación para producir el intermedio 6, que se amida a continuación con un ácido o cloruro de ácido para producir el producto final 7 como ya se ha descrito en el esquema 1.


R12
N
PG
R11
R10
HO
(CRR')n
R8
R9
2'
Cl
OH
N
N
NH2
1
Reacción de
Mitsunobu
R12
N
PG
R11
R10
Cl
O
(CRR')n
N
N
NH2
R8
R9
3
7

SECCIÓN EXPERIMENTAL
Abreviaturas:

BISPIN:	Bis(pinacolato)diboro
Boc	*t*-Butiloxicarbonilo
DCE:	Dicloroetano
DCM:	Diclorometano
DIAD:	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA:	*N*-Diisopropiletilamina
DME:	1,2-Dimetoxietano
DMF:	*N*,*N*-Dimetilformamida
DMSO:	Sulfóxido de dimetilo
EtOAc:	Acetato de etilo
EtOH:	Etanol
h:	Hora
M:	Molar
MeOH:	Metanol
min:	Minuto
NaHMDS:	Bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
Tr:	Tiempo de retención
TA:	Temperatura ambiente
SFC:	Cromatografía de fluidos supercríticos
Smopex-301:	Trifenilfosfina con soporte polimérico
SPE:	Extracción en fase sólida
TBAF:	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS:	*tert*-Butildifenilsililo
TBHP:	Hidroperóxido de *tert*-butilo
TBME:	Éter *tert*-butil metílico
TEA:	Trietilamina
TFA:	Ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano
T3P:	Anhidrido propilfosfónico
XPhos:	2-Diciclohexilfosfino2',4',6'-triisopropilbifenilo

Los espectros de ^{1}H RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz de Bruker. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho; m, muy) y número de protones. Los espectros de masas con ionización por electropulverización (ESI, por sus siglas en inglés) se registraron en un espectrómetro de masas Acquity SQD de Waters. Los resultados de la espectrometría de masas se presentaron como la relación de la masa respecto a la carga.

Método UPLC-MS:
Instrumento Acquity UPLC de Waters equipado con un detector PDA, espectrómetro de masas Aquity SQD de Waters y columna Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1 x 50 mm de Waters. Se presenta el pico de detección con un barrido completo de 210 - 450 nM. Los resultados de la espectrometría de masas se presentaron como la relación de la masa respecto a la carga.

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

Eluyente B: acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico.

Flujo: 1 ml/min

Gradiente:

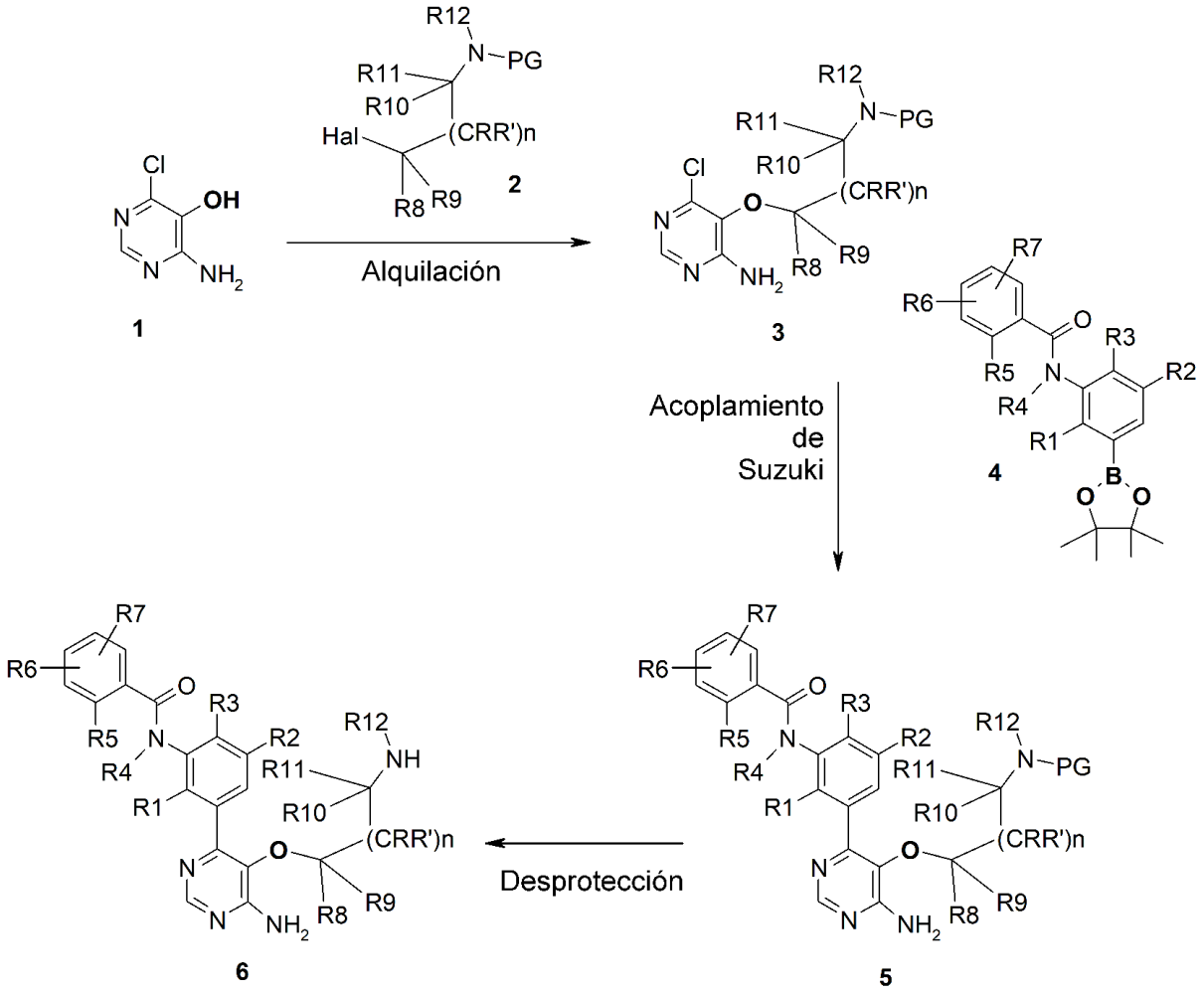
Tiempo [min]	% A (Eluyente A)	% B (Eluyente B)
0,00	95	5
1,40	2	98
1,80	2	98
1,90	95	5
2,00	95	5

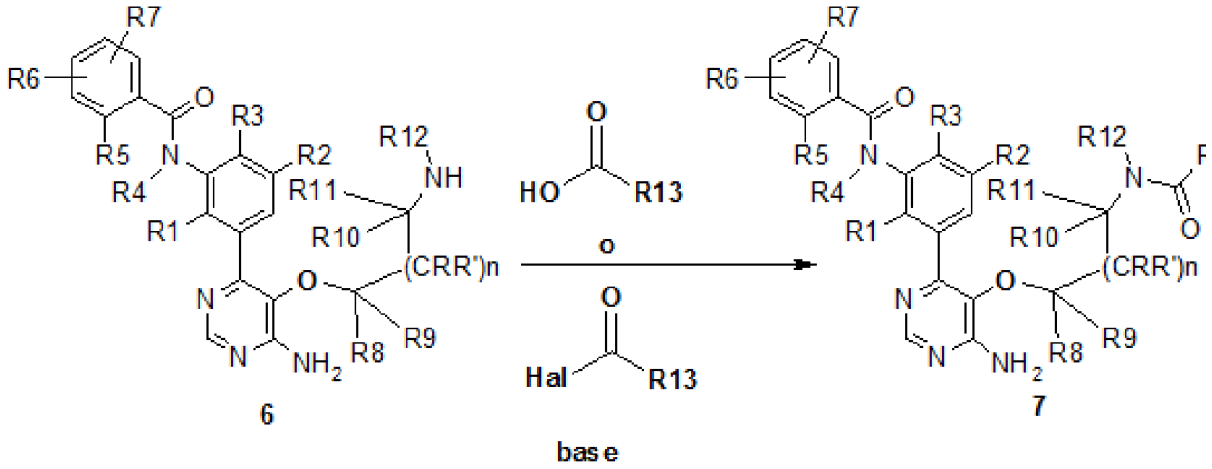
Todos los reactivos, materiales de partida e intermedios utilizados en estos Ejemplos y Ejemplos de referencia se pueden adquirir de proveedores comerciales o se preparan fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Síntesis de derivados de aminopirimidina

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

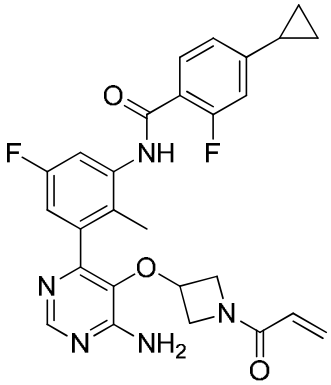
Esquema 1:



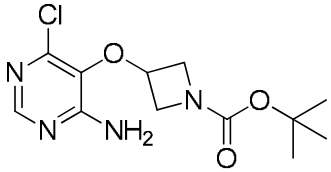


Ejemplo 1

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



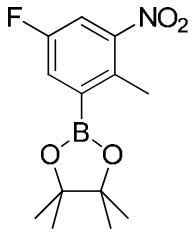
(1) 3-((4-Amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT 1**



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

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

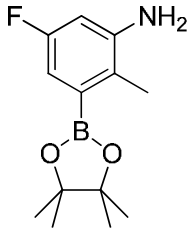
(2) 2-(5-Fluoro-2-metil-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, **INT 2**



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

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

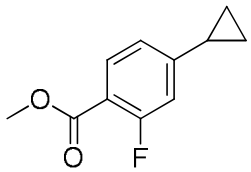
(3) 5-Fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, **INT 3**



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

MS (ESI): 252,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 6,52-6,46 (m, 2H), 5,13 (s a, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

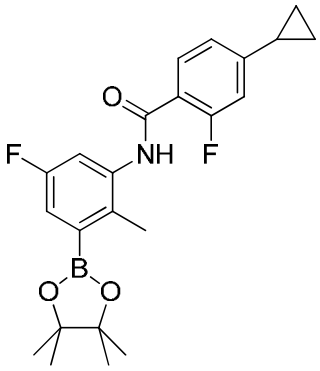
(4) 4-Ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo, **INT 4**



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

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 195,0, Tr = 1,11 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,83 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,15-1,03 (m, 2H), 0,84-0,73 (m, 2H).

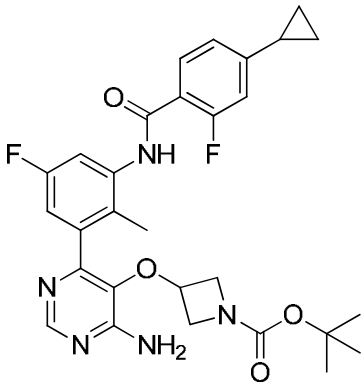
(5) 4-Ciclopropil-2-fluoro-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida, **INT 5**



A una solución de **INT 3** (5,88 g, 23,41 mmol) e **INT 4** (5,00 g, 25,70 mmol) en THF (200 mL) a 0°C se añadió gota a gota una solución de NaHMDS (1 M en THF, 35,1 mL, 35,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y a continuación se añadió una solución de NaHMDS (1M en THF, 5,0 mL, 5,00 mmol) adicional. Después de agitar durante otra hora se añadió más solución de NaHMDS (1 M en THF, 5,0 mL, 5,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio se filtró y se concentró. El crudo se suspendió en EtOAc y se filtró. El sólido recogido se lavó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **INT 5** como un sólido beige.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 414,2, Tr = 1,45 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,70 (s a, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,31 (s, 12H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,82-0,73 (m, 2H).

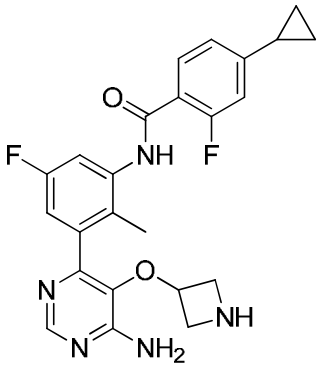
(6) 3-((4-Amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT 6**



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

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 552,3, Tr = 1,15 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,21-6,91 (m, 5H), 4,31-4,16 (m, 1H), 3,77-3,46 (m, 4H), 2,08-1,99 (s solapante, 3H y m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,12-0,98 (m, 2H), 0,87-0,73 (m, 2H).

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



A una solución de **INT 6** (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (2,0 mL) se añadió gota a gota TFA (0,210 mL, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar **INT 7** crudo en forma de sal de TFA como un aceite marrón.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 452,3, Tr = 0,73 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, a, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, a, 2H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 4,54-45 (m, 1H), 3,92-3,46 (m, a, 4H), 2,10-2,01 (s solapante, 3H y m, 1H), 1,12-1,03 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 2H).

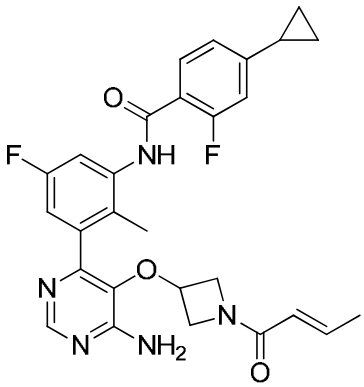
(8) *N*-(3-(5-((1-Acriloilazetidin-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

A una solución de ácido acrílico (73 mg, 1,02 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (0,47 mL, 2,71 mmol) y después una solución de T3P (50% en DMF) (0,51 mL, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 min. A una solución de **INT 7** (que contenía 2,5 eq de TFA) (499 mg, 0,68 mmol) y DIPEA (0,36 mL, 2,03 mmol) en DMF (5,3 mL) a 0 °C se añadió gota a gota la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 90 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (2x), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/(MeOH con un 2% de hidróxido de amonio acuoso), 0-10%) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo 1**, como un sólido blanco después de un lavado con éter dietílico.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 506,2, Tr = 0,93 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,89 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,2-7,0 (m, 5H), 6,15 (dd, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,61 (dd, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 2H), 3,8-3,66 (m, 2H), 2,08-1,99 (s solapante, 3H y m, 1H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 2

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

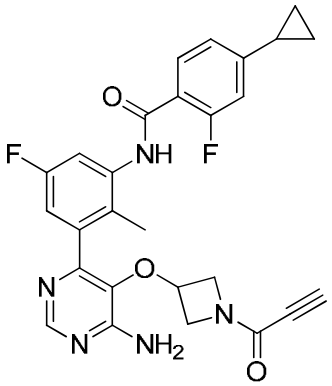


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 1** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** reemplazando el ácido acrílico con ácido (*E*)-but-2-enoico en el paso 8.

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

Ejemplo de referencia 3

N-(3-(6-Amino-5-((1-propioloilazetidin-3-il)oxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

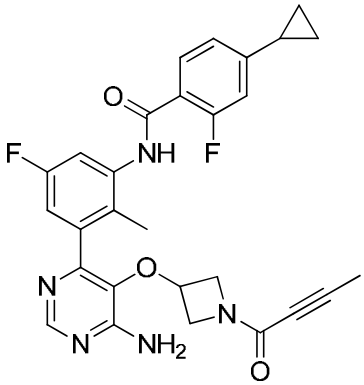


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 1** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** reemplazando el ácido acrílico con ácido propiólico en el paso 8.

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

Ejemplo de referencia 4

N-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-inoil)azetidin-3-il)oxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

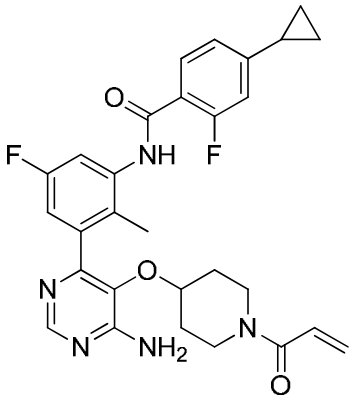


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 1** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en el paso 8.

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

Ejemplo de referencia 5

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

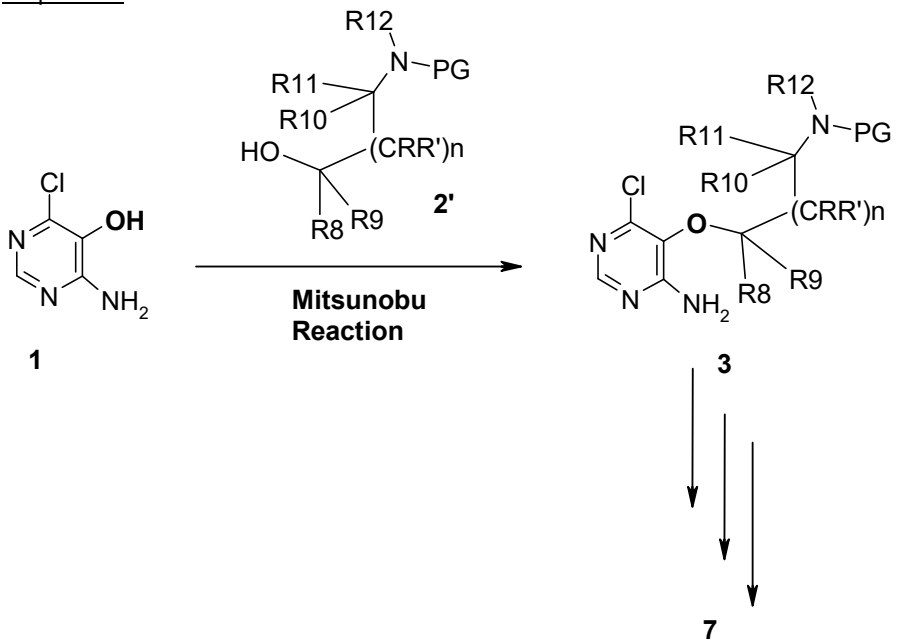


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 1** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** reemplazando *N*-Boc-3-yodoazetidina con *N*-Boc-4-bromopiperidina en el paso 1.

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

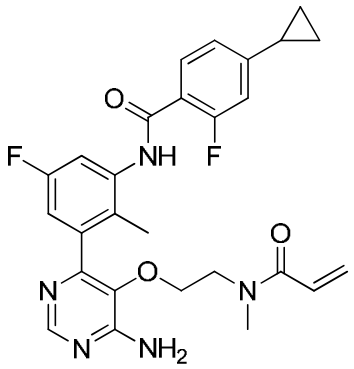
Como alternativa, los Ejemplos y Ejemplos de referencia se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que conlleva una reacción de Mitsunobu de 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol con un alcohol de fórmula 2' utilizando un azodicarboxilato apropiado, tal como DIAD, y Smopex-301 o trifenilfosfina; acto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

Esquema 2

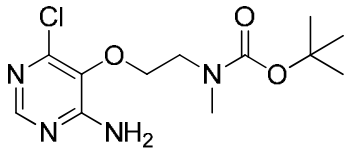


Ejemplo 6

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



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

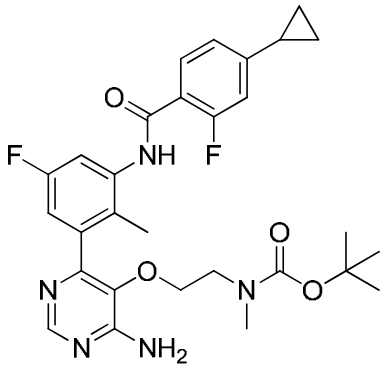


A una solución de 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol (contenido de un 90%, 2,00 g, 12,37 mmol) en THF (120 mL) se añadió *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina (6,07 g, 34,64 mmol) y después SMOPEX-301 (1 mmol/g, 30,90 g, 30,90 mmol). A continuación, se añadió lentamente una solución de DIAD (6,01 mL, 30,52 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar

un aceite que se purificó con EtOAc y se formó un precipitado blanco. El sólido se separó por filtración para proporcionar **INT 8**. Las aguas madre se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100%) para proporcionar más **INT 8** como un sólido beige.

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

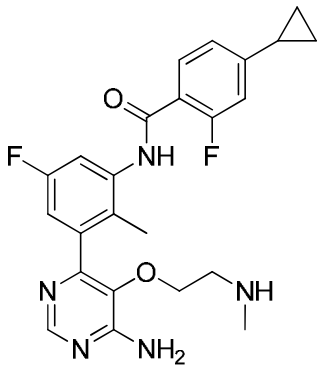
(2) (2-((4-Amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)(metil)carbamato de *tert*-butilo, **INT 9**



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

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 554,3, Tr = 1,21 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) rotámeros 9,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74-7,53 (m, 2H) 7,20-6,85 (m, 5H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,08-1,99 (s solapante, 3H y m, 1H), 1,34 y 1,28 (s, 9H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H).

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



A una solución de **INT 9** (335 mg, 0,61 mmol) en DCM (5,0 mL) se añadió TFA (0,47 mL, 6,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío para proporcionar **INT 10** en forma de sal de TFA como un aceite marrón.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 454,3, Tr = 0,73 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 10,02 (s, 1H), 9,07-8,13 (s, v a, no se puede asignar el número de protones), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, a, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,48 (s, 3H, solapante con el pico del disolvente), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H).

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

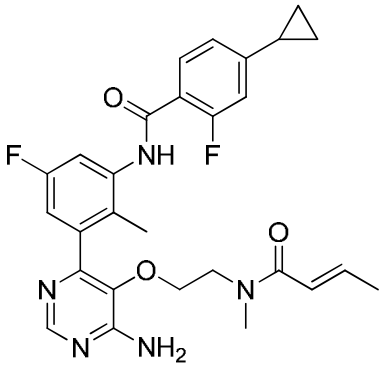
A una solución de ácido acrílico (62 mg, 0,87 mmol) en DMF (4,0 mL) se añadió DIPEA (0,302 mL, 1,73 mmol) y después una solución de T3P (50% en DMF) (0,438 mL, 0,750 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. A una solución de

INT 10 (que contenía 3,0 eq de TFA, contenido de un 90%, 510 mg, 0,577 mmol) y DIPEA (0,302 mL, 1,731 mmol) en DMF (2,0 mL) a 0 °C se añadió gota a gota la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera (2x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/(MeOH con un 2% de hidróxido de amonio acuoso), 0-9%) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo 6**, como un sólido blanco.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 508,3, Tr = 0,95 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) rotámeros 9,77 y 9,56 (s, total 1H), 8,25-8,14 (m, 1H), 7,79-7,50 (m, 2H), 7,17-6,93 (m, 5H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,06 (t, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,63-3,40 (m, 4H), 2,80 y 2,49 (s, total 3H, pico a 2,49 solapante con el pico del disolvente), 2,09-1,93 (m, 4H), 1,11-1,00 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 7

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

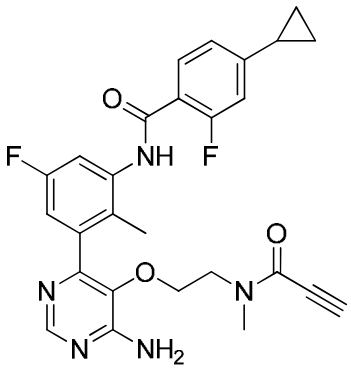


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando el ácido acrílico con ácido (*E*)-but-2-enoico en el paso 4.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,2, Tr = 0,97 min.

Ejemplo de referencia 8

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

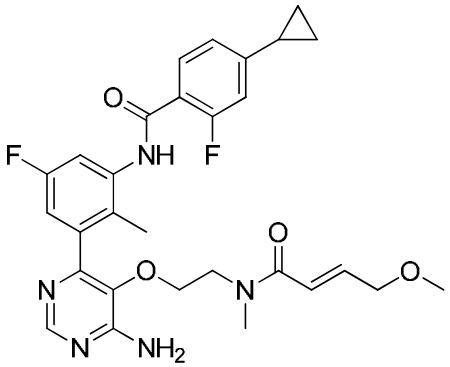


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando el ácido acrílico con ácido propiólico en el paso 4.

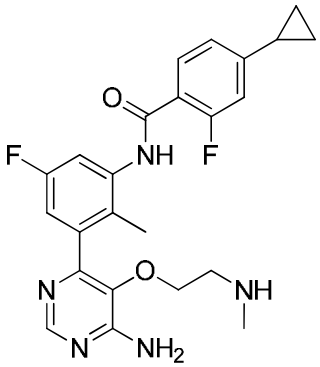
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 506,3, Tr = 0,95 min.

Ejemplo de referencia 9

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



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



A una solución de **INT 9** (2,50 g, 4,52 mmol) en DCM (30 mL) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 20,0 mL, 40,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se secó al vacío para proporcionar **INT** de referencia **11**, como la sal de clorhidrato como un sólido blanco.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 454,2, Tr = 0,70 min. ^{1}H RMN (MeOD-d_3): δ (ppm) 8,60 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,10-3,80 (m, a, 2H), 3,39-3,20 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,19-1,07 (m, 2H), 0,89-0,77 (m, 2H).

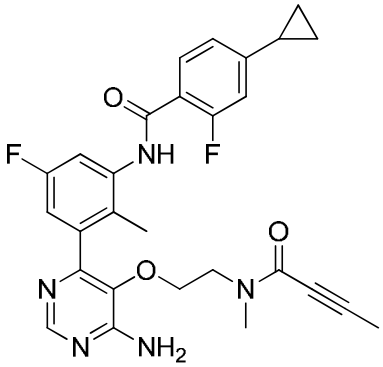
(2) *(E)-N*-(3-(6-Amino-5-(2-(4-metoxi-*N*-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

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

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

Ejemplo de referencia 10

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

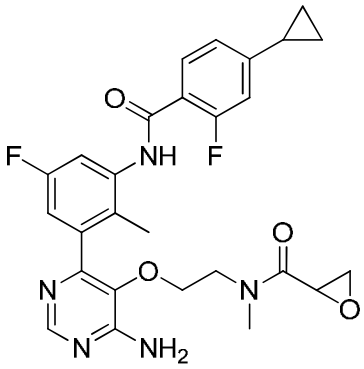


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en el paso 4.

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

Ejemplo de referencia 11

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

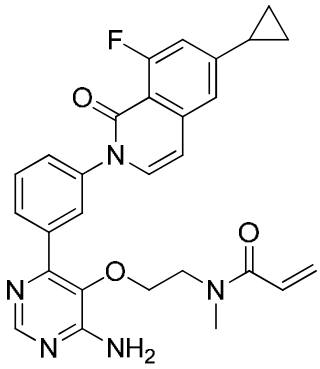


A una solución de TBHP (5,5 M en decano, 0,079 mL, 0,434 mmol) en THF (2,0 mL) a -78 °C se añadió *n*-butillitio (2,5 M en hexano, 0,145 mL, 0,362 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 10 min. A continuación, se añadió la solución del **Ejemplo 6** (147 mg, 0,290 mmol) en THF (1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Xterra 150, gradiente de agua/acetonitrilo) para proporcionar el **Ejemplo** de referencia **11** como un sólido blanco después de la liofilización.

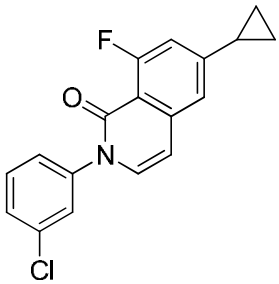
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 524,4, Tr = 0,88 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) rotámeros 9,83 y 9,58 (s, total 1H), 8,26-8,15 (m, 1H), 7,78-7,61 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,22-6,90 (m, 5H), 3,84-3,39 (m, 5H), 2,89 (s, 1,2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,44 (s, 1,8H, solapante con el pico del disolvente), 2,10-1,93 (m, 4H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,87-0,74 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 12

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



(1) 2-(3-Clorofenil)-6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2*H*)-ona, **INT** de referencia **12**

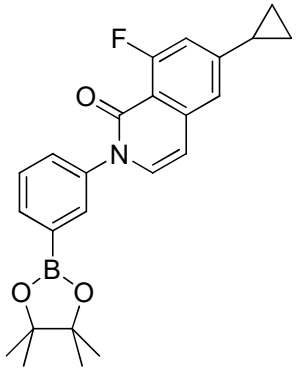


Una mezcla de 1-cloro-3-yodobenceno (0,439 ml, 3,54 mmol), 6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2*H*)-ona (600 mg, 2,95 mmol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,094 mL, 0,591 mmol) y carbonato de cesio (2020 mg, 6,20 mmol) en DMSO (15 mL) se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (112 mg, 0,59 mmol), el matraz de reacción

se selló y la mezcla se agitó a 120 ºC durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la TA y se diluyó con EtOAc (100 mL). La suspensión espesa resultante se filtró a través de Hyflo y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 5-40%) para proporcionar **INT** de referencia **12** como un sólido amarillo.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 314,1, Tr = 1,25 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7,61 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).

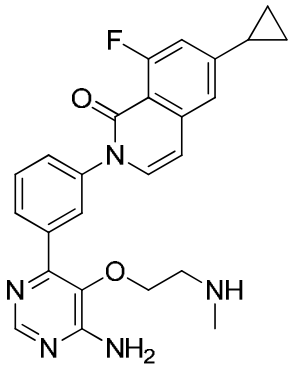
(2) 6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoquinolin-1(2*H*)-ona, **INT** de referencia **13**



Una mezcla de **INT** de referencia **12** (808 mg, 2,58 mmol), BISPIN (981 mg, 3,86 mmol), X-Phos (123 mg, 0,26 mmol) y acetato de potasio (758 mg, 7,73 mmol) en dioxano (13 mL) se desgasificó en argón durante 5 min. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (118 mg, 0,13 mmol) y se selló el matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta la TA, se filtró a través de Hyflo y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. Se añadió trifenilfosfina (169 mg, 0,64 mmol) al filtrado. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 5-40%). El residuo se purificó con una mezcla de éter dietílico y pentano (1:1) y se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó con pentano y se secó al vacío para proporcionar **INT** de referencia **13** como un sólido blanco.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 406,3, Tr = 1,40 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7,75-7,70 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,31 (s, 12H), 1,13-1,06 (m, 2H), 0,91-0,84 (m, 2H).

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



El intermedio **INT** de referencia **14** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de los pasos 2 y 3 del **Ejemplo 6** reemplazando **INT 5** con **INT** de referencia **13** en el paso 2, y con un tratamiento básico en el paso 3 para proporcionar **INT** de referencia **14** como la amina libre.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 446,3, Tr = 0,71 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 8,21 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,14-1,06 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).

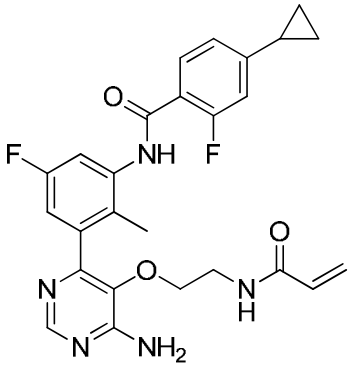
(4) *N*-(2-((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-*N*-metilacrilamida

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

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 500,4, Tr = 0,93 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) rotámeros 8,26-8,18 (m, 1H), 8,04-7,87 (m, 2H), 7,64-7,43 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,16-7,03 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,85 y 6,69 (dd, total 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,04 y 2,76 (s, total 3H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 2H), 0,93-0,83 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 13

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

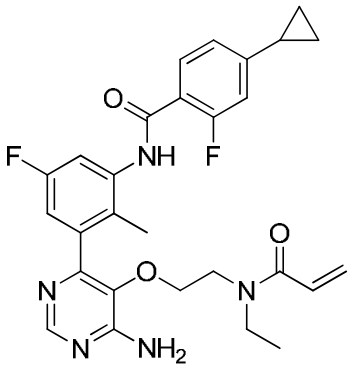


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con *N*-Boc-2-hidroxietilamina en el paso 1.

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

Ejemplo de referencia 14

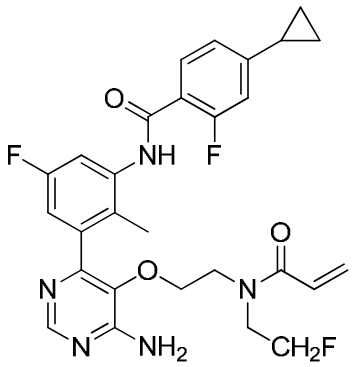
N-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-etilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



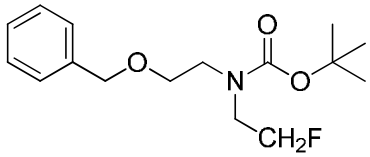
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con *N*-Boc-*N*-etil-2-hidroxietilamina en el paso 1.
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,4, Tr = 0,99 min.

Ejemplo de referencia 15

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



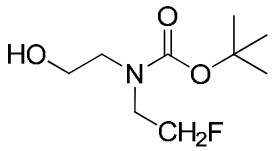
(1) (2-(Benciloxi)etil)(2-fluoroetil)carbamato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **15**



A una solución de clorhidrato de 2-fluoroetanamina (4,35 g, 43,71 mmol) y 2-(benciloxi)acetaldehído (6,04 g, 5,65 mL, 40,22 mmol) en MeOH (70 mL) se añadió triactoxiborohidruro de sodio (10,44 g, 49,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró. Al residuo se añadió EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio se filtró y se concentró. Al residuo se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M, 175 mL, 350 mmol) y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (17,65 g, 80,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-10%) para proporcionar **INT** de referencia **15** como un aceite incoloro pálido.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 298,3. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7,41-7,24 (m, 5H), 4,59-4,39 (m, 4H), 3,59-3,45 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 9H).

(2) *N*-Boc-*N*-(2-fluoroetil)-2-hidroxietilamina, **INT** de referencia **16**



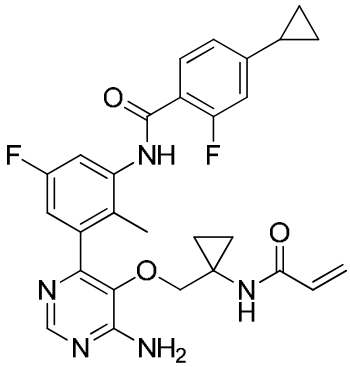
A una solución de **INT** de referencia **15** (3,40 g, 11,43 mmol) en THF (115 mL) se añadió Pd-C al 10% (340 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a TA y presión normal durante 7 h. Se añadió Pd-C al 10% (340 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y presión normal durante toda la noche. Se añadió más Pd-C al 10% (340 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y presión normal durante 4 h más. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para proporcionar **INT** de referencia **16** crudo como un aceite incoloro.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 208,2. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 4,70-4,63 (m, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,53 (t, 1H), 3,46 (t, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

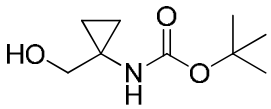
(3) *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-(2-fluoroetil)acrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **16** en el paso 1.
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 540,3, Tr = 0,96 min.

Ejemplo de referencia 16

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



(1) *N*-Boc-1-(Hidroximetil)ciclopropilamina, **INT** de referencia **17**



A una solución de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo (9,30 g, 43,20 mmol) en THF (45 mL) se añadió una solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 40,0 mL, 80,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se desactivó con cuidado con agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar **INT** de referencia **17** crudo como un sólido blanco.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 188,2. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7,03 (s, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,38 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,63-0,50 (m, 4H).

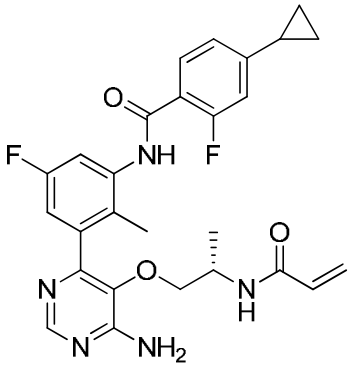
(2) *N*-(3-(5-((1-Acrilamidociclopropil)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

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

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,4, Tr = 0,95 min.

Ejemplo de referencia 17

(*S*)-*N*-(3-(5-(2-Acrilamidopropoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

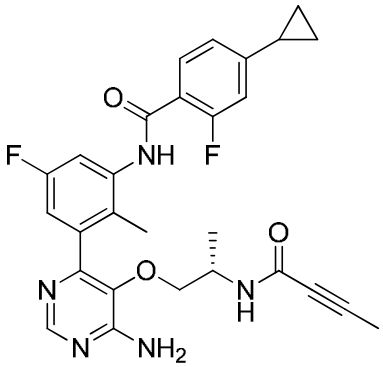


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con(*S*)-2-(Boc-amino)-1-propanol en el paso 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 508,2, Tr = 0,95 min.

Ejemplo de referencia 18

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

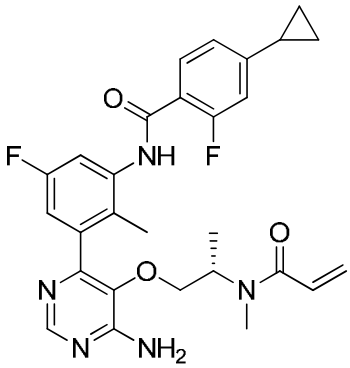


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (*S*)-2-(Boc-amino)-1-propanol en el paso 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en el paso 4.

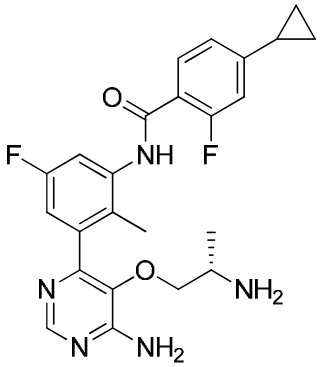
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,2, Tr = 0,97 min.

Ejemplo 19

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



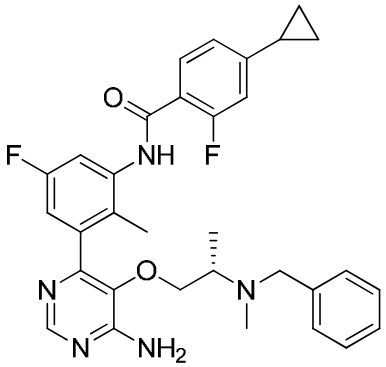
(1) (*S*)-*N*-(3-(6-Amino-5-(2-aminopropoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 18**



INT 18 se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de **INT 10** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (*S*)-2-(Boc-amino)-1-propanol en el paso 1, y reemplazando TFA con HCl en el paso 3 para proporcionar **INT 18** en forma de sal de clorhidrato.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 454,3, Tr = 0,73 min.

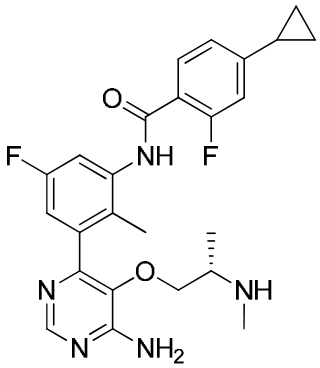
(2) (*S*)-*N*-(3-(6-Amino-5-(2-(bencil(metil)amino)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 19**



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

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 558,4, Tr = 0,90 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,79 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34-7,14 (m, 7H), 7,12-6,95 (m, 3H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,11-0,99 (m, 2H), 0,83-0,70 (m, 2H).

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



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

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

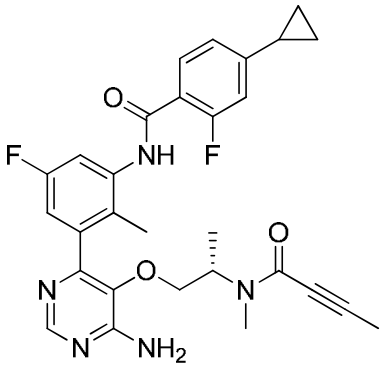
(4) (*S*)-*N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

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

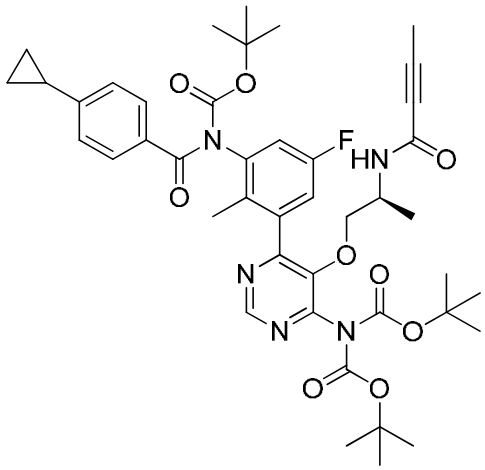
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,3, Tr = 0,99 min.

Ejemplo de referencia 20

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



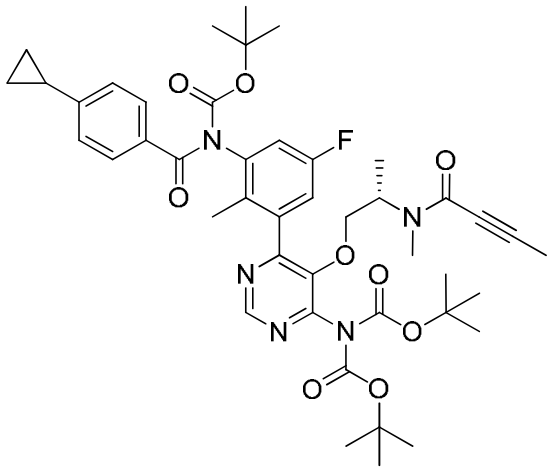
(1) (*S*)-(5-(2-(But-2-inamido)propoxi)-6-(3-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-ciclopropilbenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-4-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **21**



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

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

(2) (*S*)-*tert*-Butoxicarbonil(6-(3-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-ciclopropilbenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-(2-(*N*-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **22**



A una solución de **INT** de referencia **21** (257 mg, 0,31 mmol) y yodometano (0,040 mL, 0,64 mmol) en DMF (5,0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 26 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y a la vez

que se dejó calentar hasta TA. La mezcla se vertió sobre HCl acuoso (0,5 M) y se extrajo con EtOAc (20x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-100%) para proporcionar **INT** de referencia **22**.

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

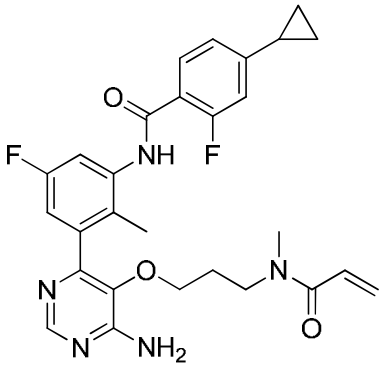
(3) (*S*)-*N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

A una solución de **INT** de referencia **22** (117 mg, 0,14 mmol) en DCM (5,0 mL) se añadió TFA (0,200 mL, 2,60 mmol) y después una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se concentró. Al residuo se añadió EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de EtOAc/MeOH, 0-15%) seguida por purificación mediante SFC para proporcionar el **Ejemplo** de referencia **20**.

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

Ejemplo de referencia 21

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

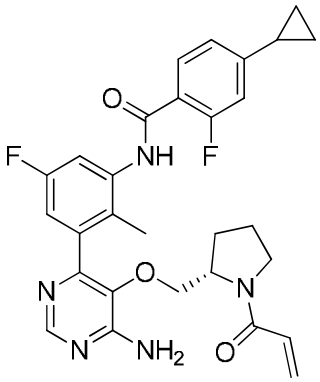


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con *N*-Boc-*N*-metil-3-hidroxipropilamina en el paso 1.

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

Ejemplo de referencia 22

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

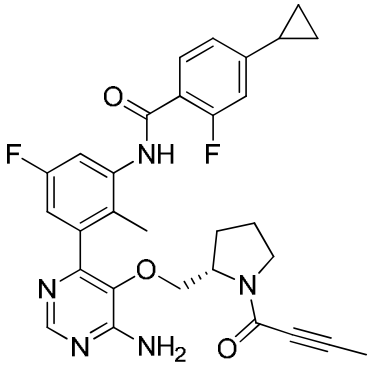


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (*S*)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)pirrolidina en el paso 1.

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

Ejemplo de referencia 23

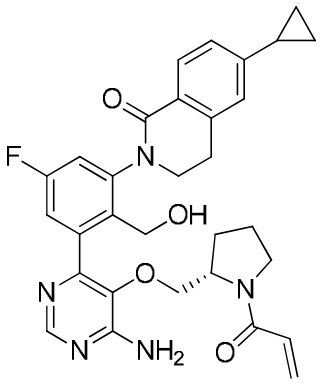
(*S*)-*N*-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



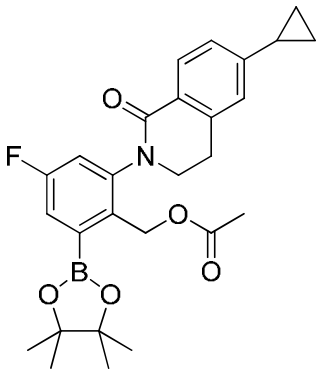
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (*S*)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)pirrolidina en el paso 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en el paso 4.
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 546,3, Tr = 1,02 min.

Ejemplo de referencia 24

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



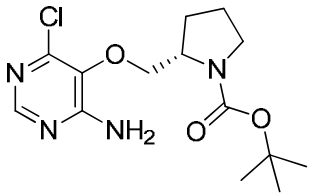
(1) Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo, **INT** de referencia **23**



Se preparó **INT** de referencia **23** siguiendo un procedimiento análogo al de **INT 2** reemplazando 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno con el éster 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)bencílico del ácido acético (WO2010/000633).

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

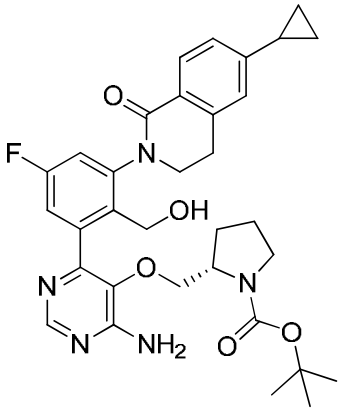
(2) (*S*)-2-(((4-Amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **24**



INT de referencia **24** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del paso 1 del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (*S*)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)pirrolidina.

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

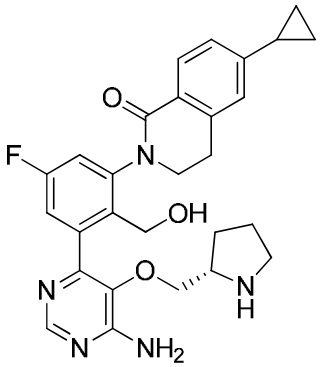
(3) (*S*)-2-(((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **25**



A una solución de **INT** de referencia **24** (contenido de un 66%, 200 mg, 0,40 mmol) en DME (3,0 mL) y agua (0,43 mL) se añadió **INT** de referencia **23** (212 mg, 0,44 mmol) y después una solución acuosa de carbonato de sodio (1 M, 1,20 mL, 1,20 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, y a continuación se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (14 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta TA, se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M, 2,0 mL, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100%) para proporcionar **INT** de referencia **25** como un sólido beige.

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

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



INT de referencia **26** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del paso 3 del **Ejemplo 6** reemplazando **INT 9** con **INT** de referencia **25**.

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

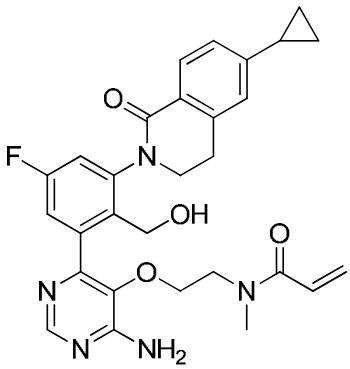
(5) (*S*)-2-(3-(5-((1-Acriloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona

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

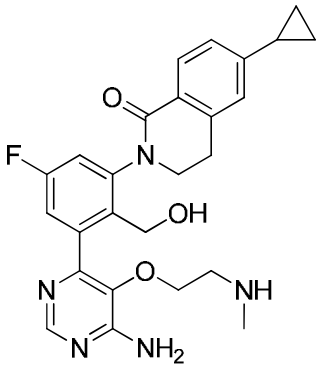
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 558,4, Tr = 0,98 min.

Ejemplo de referencia 25

N-(2-((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-*N*-metilacrilamida



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



INT de referencia **27** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de **INT 26** reemplazando **INT** de referencia **24** con **INT 8** en el paso 3, y purificando la sal de TFA en un cartucho de SPE (resina PL-HCO3 MP) para proporcionar **INT** de referencia **27** como la amina libre en el paso 4.

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

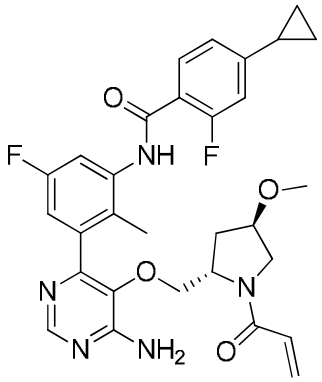
(2) *N*-(2-((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-*N*-metilacrilamida

A una solución de **INT** de referencia **27** (amina libre, 130 mg, 0,272 mmol) y DIPEA (0,238 mL, 1,361 mmol) en DCM (9,0 mL) a -20 °C se añadió una solución de cloruro de acriloílo (24,64 mg, 0,272 mmol) en DCM (0,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y vertió sobre salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se cargó directamente en un cartucho de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de heptano/acetona, 0-80%) para proporcionar un sólido blanco. El residuo se purificó en acetonitrilo, se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo. El sólido se secó al vacío para proporcionar el **Ejemplo** de referencia **25** como un sólido blanco.

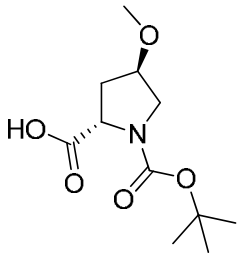
UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]+ 530,5, Tr = 0,89 min. 1H RMN (DMSO-d6): δ (ppm) rotámeros 8,23-8,16 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 5H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,11-6,00 (m, 1H), 5,69-5,53 (m, 1H), 4,77-4,61 (m, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,89-2,55 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 26

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



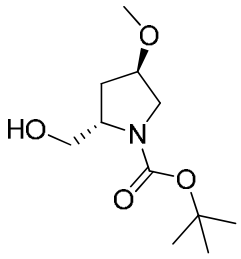
(1) Ácido (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-metoxipirrolidino-2-carboxílico, **INT** de referencia **28**



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

MS (ESI): $[M-H]^-$ 244,2. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) rotámeros 4,05-3,97 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,39 y 1,33 (s, total 9H).

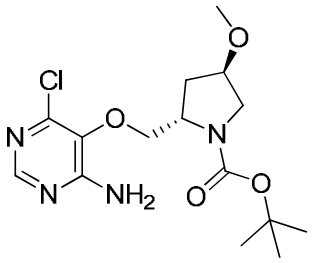
(2) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-(Hidroximetil)-4-metoxipirrolidina, **INT** de referencia **29**



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

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 176,1. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 4,69 (t, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,73 (s, v a, 1H), 3,48-3,36 (m, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

(3) (2*S*,4*R*)-2-(((4-Amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **30**



INT 30 se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del paso 1 del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **29**.

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

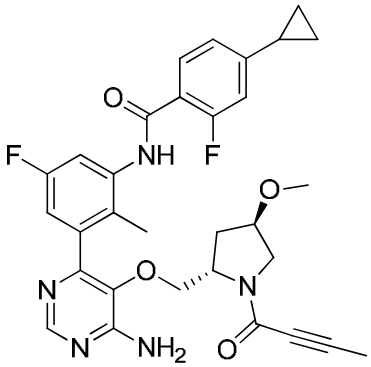
(4) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-Acriloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

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

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

Ejemplo de referencia 27

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

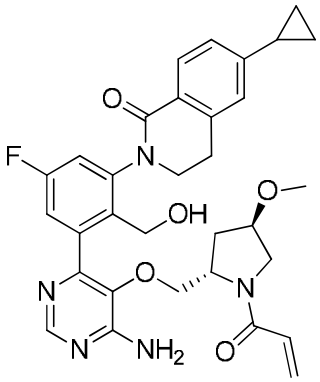


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **29** en el paso 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en el paso 4.

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

Ejemplo de referencia 28

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

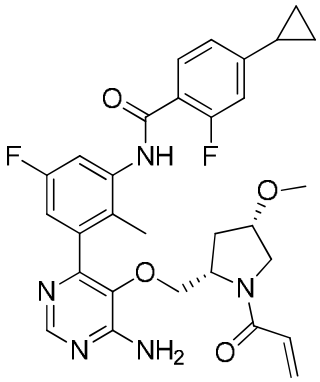


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo** de referencia **24** reemplazando **INT** de referencia **24** con **INT** de referencia **30** en el paso 3.

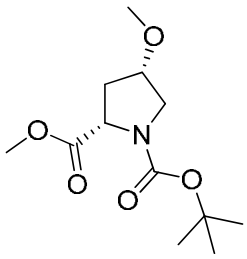
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 588,5, Tr = 0,95 min.

Ejemplo de referencia 29

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



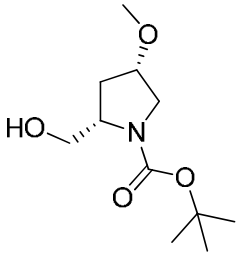
(1) (2*S*,4*S*)/*N*-Boc-4-Metoxipirrolidino-2-carboxilato de metilo, **INT** de referencia **31**



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

MS (ESI): $[M+H]^+$ 260,3. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) rotámeros 4,30-4,23 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,64 y 3,61 (s, total 3H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,17 y 3,16 (s, total 3H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,41 and1,34 (s, total 9H).

(2) (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-(Hidroximetil)-4-metoxipirrolidina, **INT** de referencia **32**



A una solución de **INT** de referencia **31** (3,10 g, 11,96 mmol) en THF (120 mL) a 0 °C se añadió una solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 11,96 mL, 23,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se vertió sobre hielo-agua. La mezcla se agitó durante 15 min a TA y, a continuación, se extrajo con éter dietílico. La capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar **INT** de referencia **32** crudo como un aceite incoloro.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 232,3. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 4,64 (t, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,68-3,44 (m, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

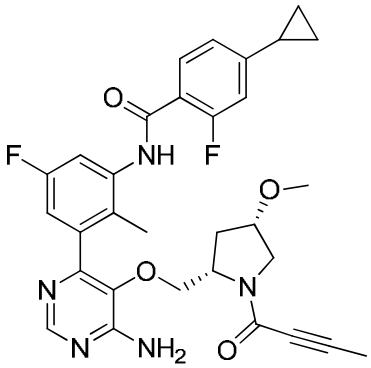
(3) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-Acriloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **32** en el paso 1.

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

Ejemplo de referencia 30

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

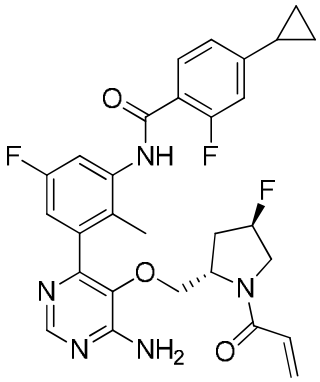


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **32** en el paso 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en el paso 4.

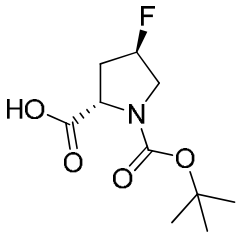
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 576,4, Tr = 1,02 min.

Ejemplo de referencia 31

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



(1) Ácido (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-fluoropirrolidino-2-carboxílico, **INT** de referencia **33**



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

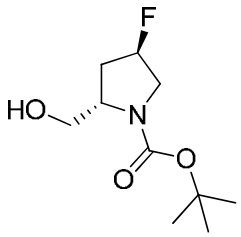
A una solución (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-(benzoiloxi)pirrolidino-2-carboxilato de 2-metilo (248 g, 0,71 mol) en MeOH (4,5 L) se añadió carbonato de sodio (98 g, 0,92 mol) y después más MeOH (0,5 L). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen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

A una solución de (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-hidroxipirrolidino-2-carboxilato de 2-metilo (270 g, 1,10 mol) en DCM (2,6 L) a -80 °C se añadió gota a gota trifluoruro de (dietilamino)azufre (567 mL, 4,29 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta -78 ºC y a continuación se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada hasta -10 ºC. Durante la adición, la temperatura interna se mantuvo por debajo de 5 ºC. La mezcla se agitó a continuación a 0 ºC durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de hexano/EtOAc, 10-40%) para proporcionar (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-fluoropirrolidino-2-carboxilato de 2-metilo como un aceite amarillo.

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

MS (ESI): $[M-H]^-$ 232,2. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) rotámeros 12,72 (s, a, 1H), 5,40-5,21 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,58-3,36 (m, 1H), 2,60-2,44 (m, 1H, solapante con el pico del disolvente), 2,19-1,97 (m, 1H), 1,41 y 1,36 (s, total 9 H).

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



A una solución de **INT** de referencia **33** (5,00 g, 21,44 mmol) en THF (105 mL) a 0 °C se añadió una solución del complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 32,2 mL, 32,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió gota a gota agua (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h y, a continuación, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT** de referencia **34** crudo como un aceite amarillo.

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 164,2. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 5,23 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,41-3,23 (m, 1H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

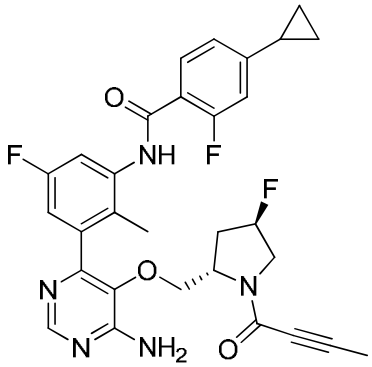
(3) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-Acriloil-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **34** en el paso 1.

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

Ejemplo de referencia 32

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

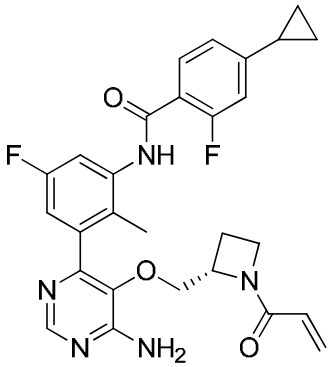


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **34** en el paso 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en el paso 4.

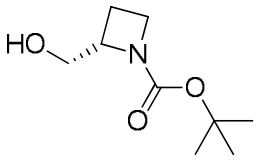
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 564,5, Tr = 1,03 min.

Ejemplo de referencia 33

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



(1) (*S*)-*N*-Boc-2-(Hidroximetil)azetidina, **INT** de referencia **35**



INT de referencia **35** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del paso 2 del **Ejemplo** de referencia **26** reemplazando **INT** de referencia **28** con ácido (*S*)-*N*-Boc-azetidin-2-carboxílico.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 188,1.

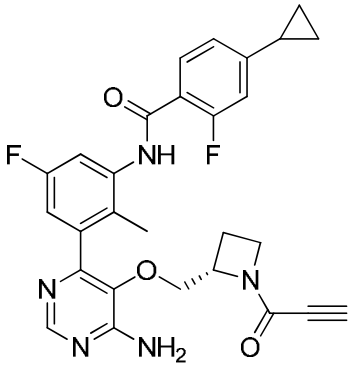
(2) (*S*)-*N*-(3-(5-((1-Acriloilazetidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

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

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

Ejemplo de referencia 34

(*S*)-*N*-(3-(6-Amino-5-((1-propioloilazetidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

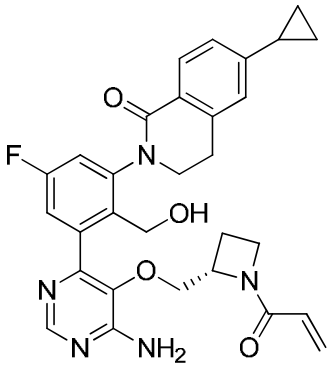


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT** de referencia **35** en el paso 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido propiólico en el paso 4.

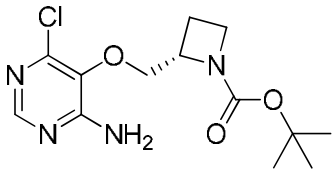
UPLC-MS (ESI): $[M+H]^+$ 518,3, Tr = 0,96 min.

Ejemplo de referencia 35

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



(1) (*S*)-2-(((4-Amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **36**



INT de referencia **36** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del paso 1 del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metilhidroxietilamina con **INT** de referencia **35**.

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

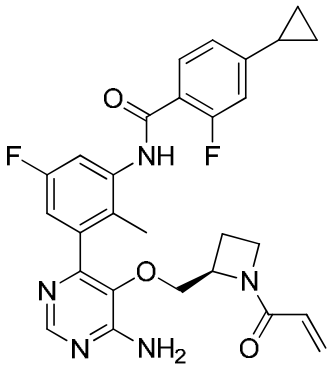
(2) (*S*)-2-(3-(5-((1-Acriloilazetidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo** de referencia **24** reemplazando **INT** de referencia **24** con **INT** de referencia **36** en el paso 3.

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

Ejemplo de referencia 36

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

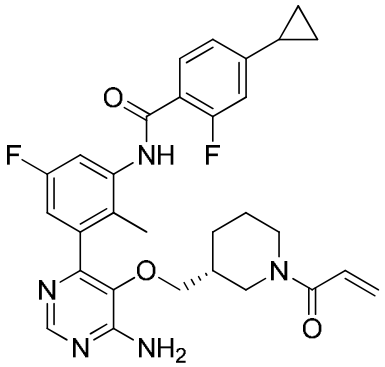


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo** de referencia **33** reemplazando el ácido (*S*)-*N*-Boc-azetidino-2-carboxílico con ácido (*R*)-*N*-Boc-azetidino-2-carboxílico en el paso 1.

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

Ejemplo de referencia 37

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

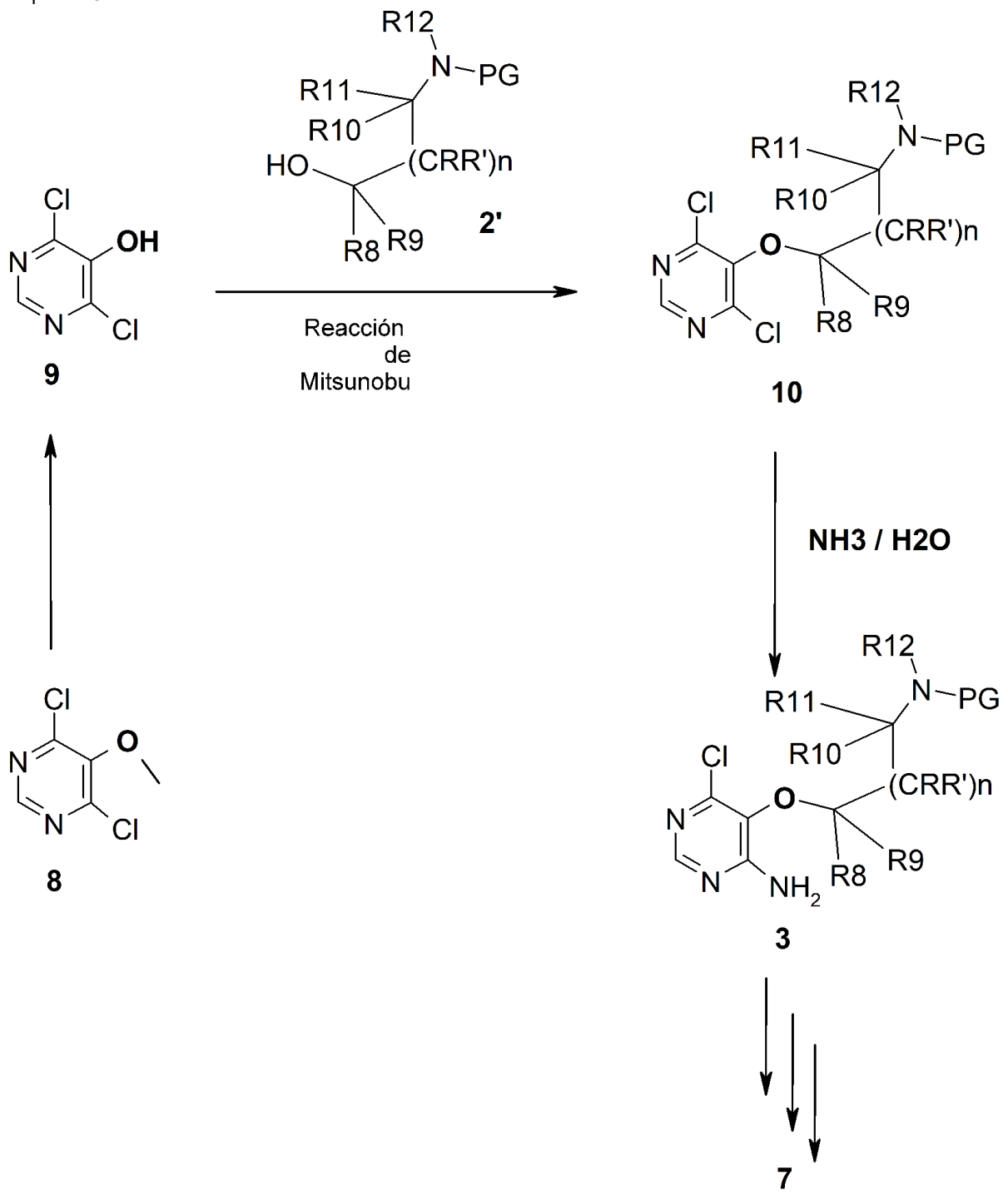


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** reemplazando *N*-Boc-*N*-metilhidroxietilamina con (*R*)-*N*-Boc-3-(hidroxilmetil)piperidina en el paso 1.

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

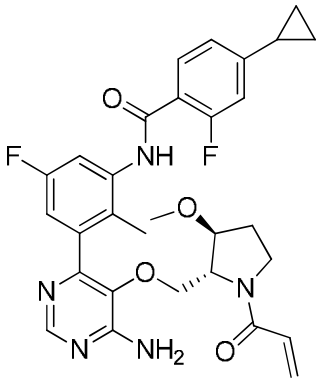
Como alternativa, los Ejemplos y Ejemplos de referencia se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que conlleva la desprotección, por ejemplo, con un ácido de Lewis de 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina 8 para producir 4,6-dicloro-5-hidroxioxipirimidina 9, seguida por una reacción de Mitsunobu del pirimidinol con un compuesto de tipo alcohol 2' utilizando un azodicarboxilato apropiado, tal como DIAD, y Smopex-301 o trifenilfosfina para producir el intermedio 10, seguida por una sustitución aromática nucleófila, por ejemplo, con amoniaco en agua para producir el intermedio de tipo aminopirimidina 3. Acto seguido, el intermedio 3 se convierte en un compuesto final de la invención, es decir, un compuesto 7, mediante las secuencias de reacción descritas anteriormente del esquema 1 y/o esquema 2, es decir, un acoplamiento de Suzuki con un éster borónico utilizando un catalizador apropiado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), desprotección utilizando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, y después formación de amida, por ejemplo, de la sal de amonio o la amina libre con un ácido utilizando un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o con un cloruro de ácido utilizando una base apropiada, tal como DIPEA, como se muestra en el **Esquema 3** a continuación:

Esquema 3:

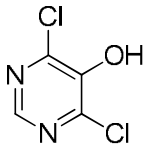


Ejemplo de referencia 38

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



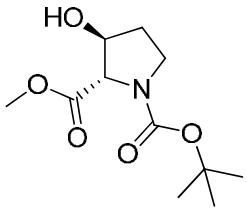
(1) 4,6-Dicloropirimidin-5-ol, **INT** de referencia **37**



A una solución de 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina (5,00 g, 27,93 mmol) en DCE (80 mL) a 0 °C se añadió cloruro de aluminio (5,48 g, 41,10 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 50 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadieron lentamente una solución de HCl acuosa (1 M, 40 mL) y después MeOH (10 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 10 min, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (10:1, 2 x 100 mL) y EtOAc (1 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar **INT** de referencia **37** crudo como un sólido beige.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M-H]^-$ 163,0, Tr = 0,45 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 11,71 (s, a, 1H), 8,39 (s, 1H).

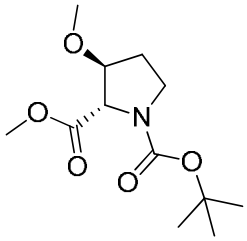
(2) (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-Hidroxipirrolidino-2-carboxilato de 2-metilo, **INT** de referencia **38**



A una solución de ácido (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-hidroxipirrolidino-2-carboxílico (4,10 g, 17,73 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C se añadió carbonato de potasio (4,00 g, 28,94 mmol) y después yodometano (1,3 mL, 20,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó a TA durante 4 h y después a 90 ºC durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, se añadió yodometano (0,70 mL, 11,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-50%) para proporcionar **INT** de referencia **38** como un aceite incoloro.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 246,2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 4,42 (s, a, 1H), 4,29 y 4,18 (s, total 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,46 y 1,41 (s, total 9H).

(3) (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-Metoxipirrolidino-2-carboxilato de 2-metilo, **INT** de referencia **39**

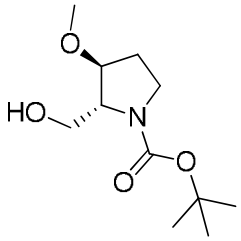


A una solución de **INT** de referencia **38** (2,53 g, 10,33 mmol) en DCM (25,0 mL) se añadió yodometano (3,2 mL, 51,60 mmol) y después óxido de plata (I) (7,18 g, 31,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró sobre un lecho de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, una solución acuosa

de tiosulfato de sodio al 10% y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT** de referencia **39** crudo como un aceite incoloro.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 4,41 y 4,26 (s, total 1H), 3,94-3,87 (m, a, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,46 y 1,41 (s, total 9H).

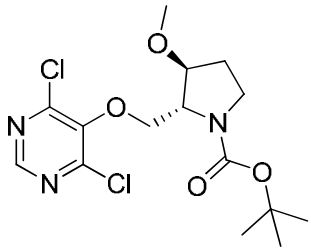
(4) (2*R*,3*S*)-*N*-Boc-2-Hidroximetil-3-metoxipirrolidina, **INT** de referencia **40**



A una solución de **INT** de referencia **39** (2,28 g, 8,81 mmol) en THF (25 mL) se añadió cloruro de litio (1,12 g, 26,40 mmol) y después borohidruro de sodio (1,00 g, 26,40 mmol). Se añadió EtOH (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió lentamente agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La capa acuosa se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de ciclohexano/EtOAc, 15-100%) para proporcionar **INT 40** como un líquido incoloro.

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

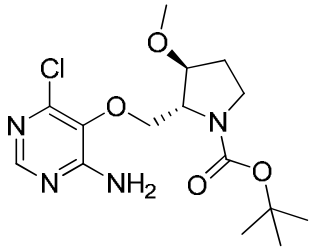
(5) (2*R*,3*S*)-2-(((4,6-Dicloropirimidin-5-il)oxi)metil)-3-metoxipirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **41**



A una solución de **INT** de referencia **37** (105 mg, 0,64 mmol) e **INT** de referencia **40** (221 mg, 0,96 mmol) en THF (12 mL) se añadió trifenilfosfina (250 mg, 0,96 mmol), seguida por la adición gota a gota de DIAD (0,186 mL, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-40%) para proporcionar **INT** de referencia **41** como un residuo incoloro.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 322,1, Tr = 1,17 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 8,57 y 8,54 (s, total 1H), 4,35-3,91 (m, 4H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,24-1,97 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

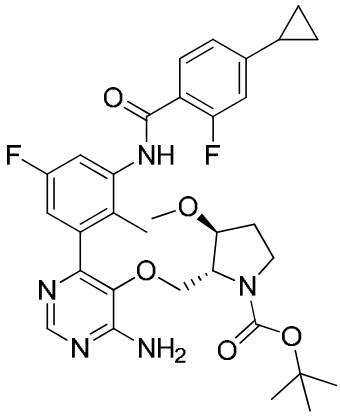
(6) (2*R*,3*S*)-2-(((4-Amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)-3-metoxipirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **42**



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

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

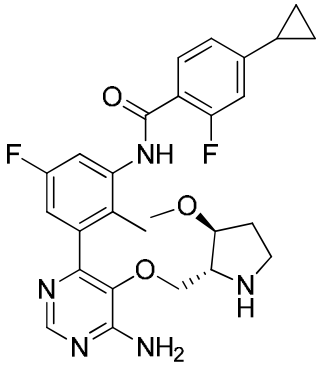
(7) *N*-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-Acriloil-3-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT** de referencia **43**



INT de referencia **43** se preparó de acuerdo con el **Esquema 3** siguiendo un procedimiento análogo al del paso 2 del **Ejemplo 6** reemplazando **INT 8** con **INT** de referencia **42**.

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

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



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

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

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

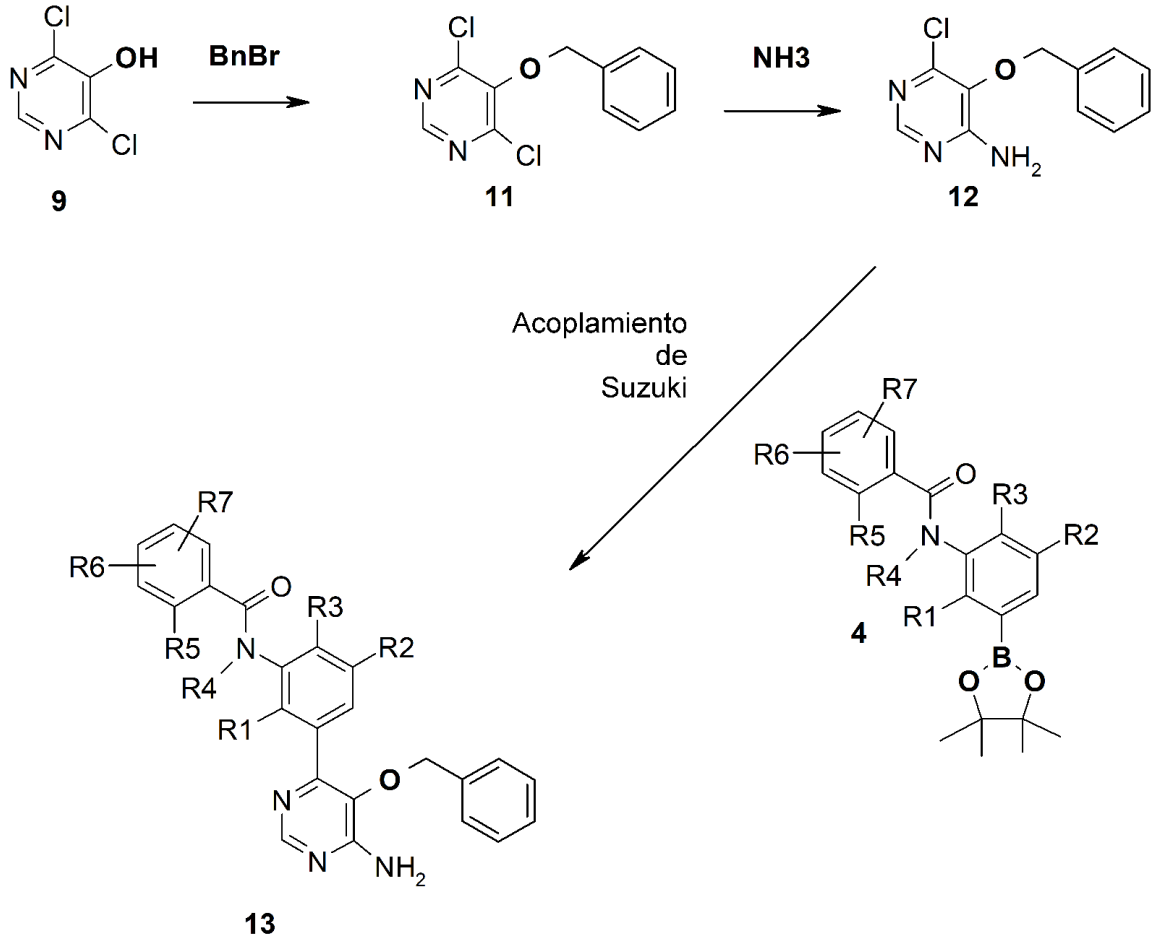
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 3** siguiendo un procedimiento análogo al del paso 4 del **Ejemplo 6** reemplazando **INT 10** con **INT** de referencia **44**.

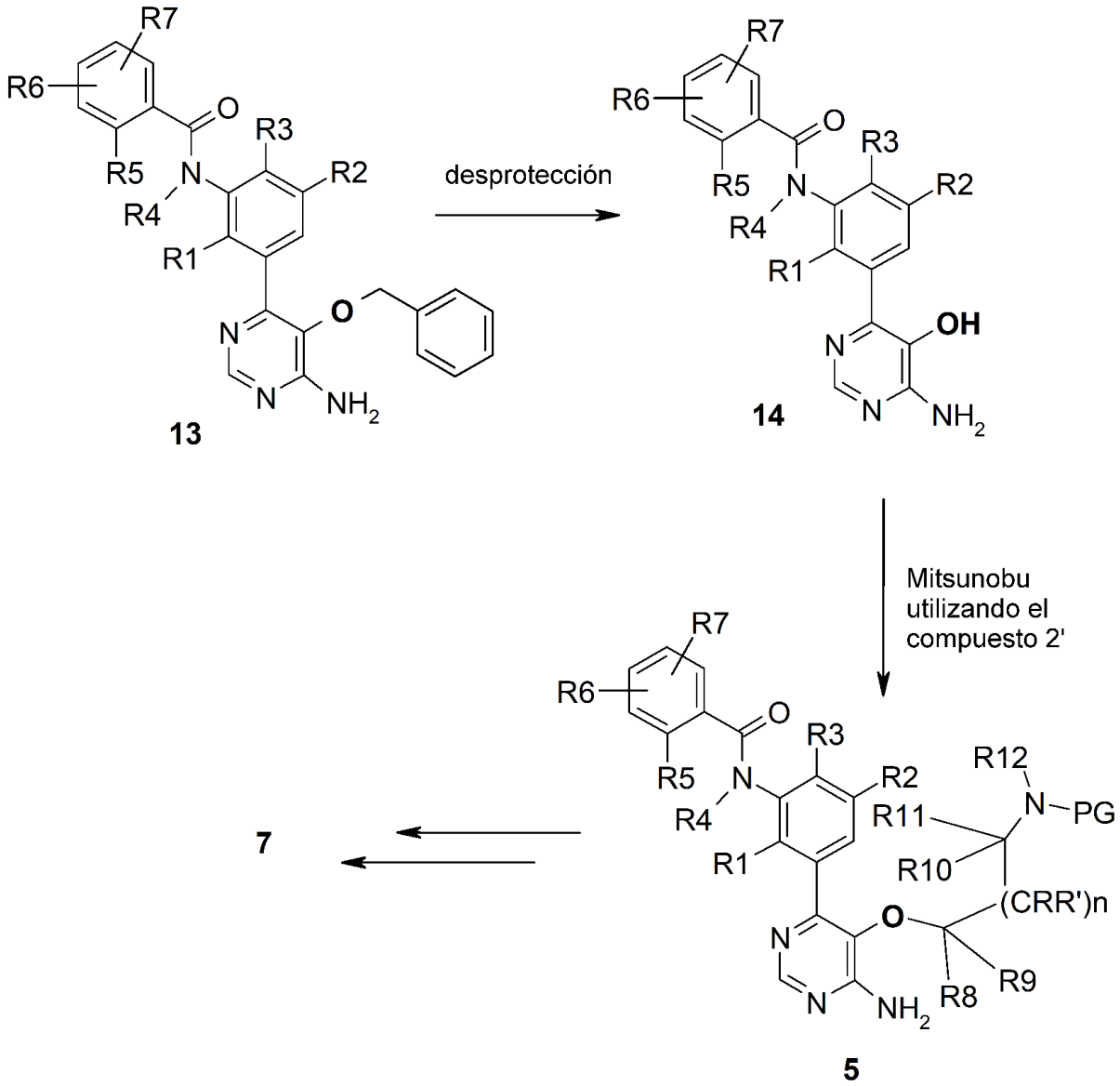
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 564,3, Tr = 0,98 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 8,60 y 8,55 (s, total 1H), 8,42 y 8,36 (s, total 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,96-6,83 (m, 2H), 6,47-6,32 (m, 2H), 5,79 (s, v a, 2H), 5,72-5,66 (m, 1H), 4,21-4,16 y 3,70-3,42 y 3,33-3,28 (m, total 6H), 3,26 y 3,20 (s, total 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 2H).

Como alternativa, los Ejemplos de referencia se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que conlleva la alquilación de 4,6-dicloro-5-hidroxipirimidina 9 con bromuro de bencilo utilizando una base apropiada, tal como carbonato de potasio, seguida por una sustitución aromática nucleófila con hidróxido de amonio para producir la aminopiridina 12,

acoplamiento de Suzuki con un éster borónico 4 utilizando un catalizador apropiado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) para producir el intermedio bencilado 13. La escisión del grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación, seguida por una reacción de Mitsunobu del pirimidinol con alcohol de fórmula 2' utilizando un azodicarboxilato apropiado, tal como DIAD, y Smpex-301 o trifenilfosfina, desprotección utilizando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, y después formación de amida de la sal de amonio o la amina libre con un ácido utilizando un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o con un cloruro de ácido utilizando una base apropiada, tal como DIPEA, para producir un compuesto final de la invención, es decir, un compuesto de fórmula 7, tal como se muestra en el **Esquema** de referencia **4** a continuación:

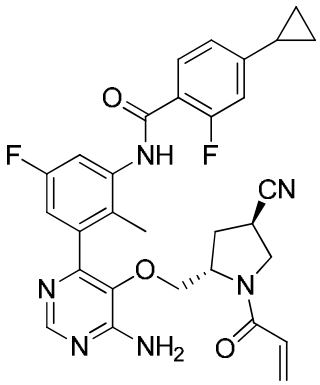
Esquema de referencia 4:



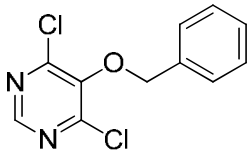


Ejemplo de referencia 39

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



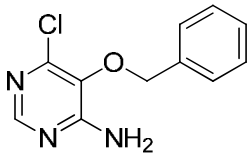
(1) 5-(Benciloxi)-4,6-dicloropirimidina, **INT** de referencia **45**



A una solución de **INT** de referencia **37** (contenido de un 90%, 6,50 g, 35,50 mmol) en DFM (120 mL) se añadió bromuro de bencilo (8,42 mL, 70,90 mmol) y después carbonato de potasio (14,70 g, 106,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-10%) para proporcionar **INT** de referencia **45** como un aceite incoloro.

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

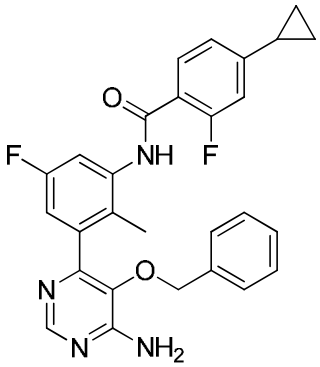
(2) 5-(Benciloxi)-6-cloropirimidin-4-amina, **INT** de referencia **46**



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

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

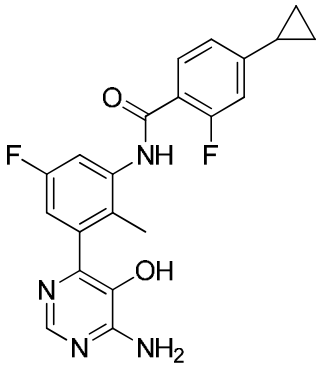
(3) *N*-(3-(6-Amino-5-(benciloxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT** de referencia **47**



A una solución de **INT** de referencia **46** (contenido de un 90%, 500 mg, 1,91 mmol) en DME (7,0 mL) y agua (1,0 mL) se añadió **INT 5** (947 mg, 2,29 mmol) y después una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 2,86 mL, 5,73 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, a continuación, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (67,0 mg, 0,095 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100%) para proporcionar **INT** de referencia **47** como un sólido amarillo.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 487,4, Tr = 1,15 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,11-6,91 (m, 7H), 4,55 (s, 2H), 2,08-1,95 (s y m solapantes, total 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,85-0,74 (m, 2H).

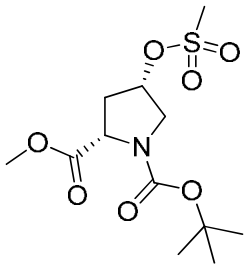
(4) *N*-(3-(6-Amino-5-hidroxipirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT** de referencia **48**



A una solución de **INT** de referencia **47** (1,16 g, 2,38 mmol) en THF (20 mL) se añadió Pd-C (116 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a TA y presión normal durante 48 h. La mezcla se diluyó con MeOH (10 mL) y se filtró sobre un lecho de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se suspendió en DCM (20 mL) y se añadió TFA (0,918 mL, 11,92 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, a continuación se vertió sobre una mezcla de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT** de referencia **48** como un sólido beige.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 397,2, Tr = 0,80 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,59-7,48 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,66 (s, a, 2H), 2,11-1,94 (s y m solapantes, total 4H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,87-0,71 (m, 2H).

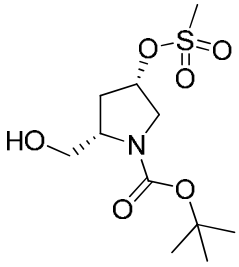
(5) (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-((Metilsulfonil)oxi)pirrolidino-2-carboxilato de 2-metilo, **INT** de referencia **49**



A una solución de (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-hidroxipirrolidino-2-carboxilato de metilo (11,50 g, 46,88 mmol) en DCM (100 mL) se añadió DIPEA (9,70 mL, 55,54 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (4,30 mL, 55,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron más DIPEA (1,50 mL, 8,59 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,60 mL, 7,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora más. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de DCM/EtOAc, 5-15%) seguida por una segunda purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-100%) para proporcionar **INT** de referencia **49** como un aceite amarillo.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 324,2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 5,24 (m, a, 1H), 4,55-4,48 y 4,44-4,37 (m, total 1H), 3,84-3,70 (solapantes s y m, total 5H), 3,02 (s, 3H), 2,58-2,47 (m, a, 2H), 1,48 y 1,43 (s, total 9 H).

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

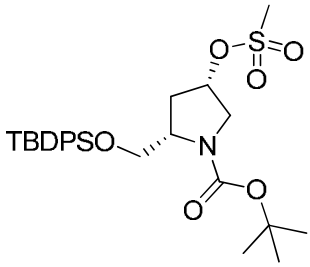


A una solución de **INT** de referencia **49** (12,52 g, 38,72 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 67,6 mL, 135,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se permitió que se calentara hasta TA. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió lentamente agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La capa acuosa se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Los dos residuos se combinaron y purificaron

mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de ciclohexano/EtOAc, 25-100%; después gradiente de EtOAc/MeOH, 0-10%) para proporcionar **INT** de referencia **50** como una resina incolora.

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 240,1. ^1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 5,15-5,10 (m, a, 1H), 4,37-4,29 y 4,07-3,87 (m, total 2H), 3,81-3,62 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,37-2,25 y 2,11-2,02 (m, total 2H), 1,40 y 1,38 (s, total 9H).

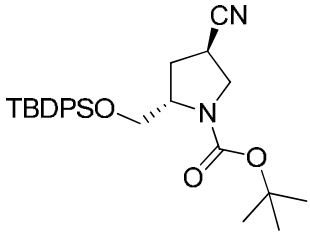
(7) (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-((*tert*-Butildifenilsilil)oximetil)-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina, **INT** de referencia **51**



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

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 534,3, Tr = 1,50 min. ^1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 7,69-7,62 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 5,28-5,16 (m, a, 1H), 4,17-4,07 y 4,05-3,97 (m, total 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 2,91 (s, a, 3H), 2,71-2,61 y 2,40-2,30 (m, total 2H), 1,43 y 1,33 (s, total 9H), 1,06 (s, 9H).

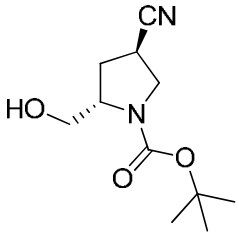
(8) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-((*tert*-Butildifenilsilil)oximetil)-4-(ciano)pirrolidina, **INT** de referencia **52**



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

^1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámeros 7,65-7,55 (m, 4H), 7,47-7,31 (m, 6H), 4,13-4,05 y 4,02-3,91 y 3,78-3,57 (m, total 5H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,52-2,21 (m, 2H), 1,48 y 1,34 (s, total 9H), 1,05 (s, 9H).

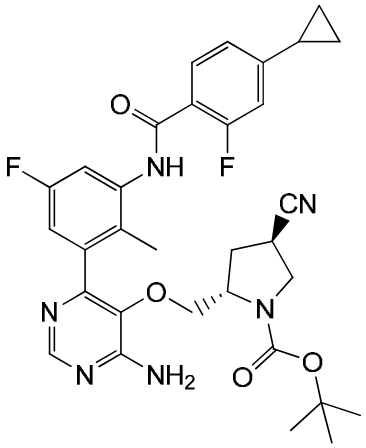
(9) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-(Hidroximetil)-4-(ciano)pirrolidina, **INT** de referencia **53**



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

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 171,1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 4,14-3,83 (m, a, 2H), 3,75-3,53 (m, 4H), 3,35-3,19 (m, a, 1H), 2,40-2,26 y 2,23-2,10 (m, total 2H), 1,47 (s, 9H).

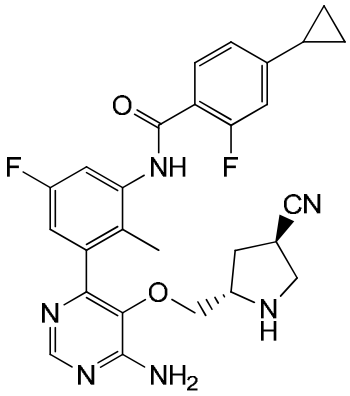
(10) (2*S*,4*R*)-2-(((4-Amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-cianopirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **INT** de referencia **54**



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

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

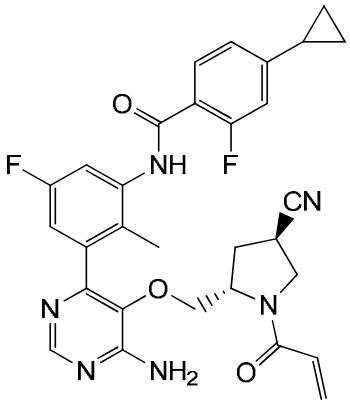
(11) *N*-(3-(6-Amino-5-(((2*S*,4*R*)-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT** de referencia **55**



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

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

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

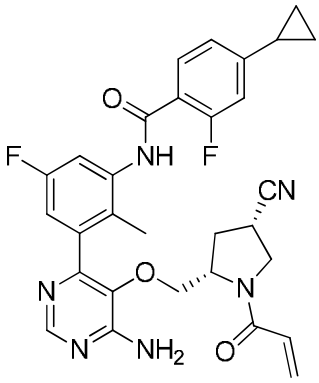


A una solución de **INT** de referencia **55** (102 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,200 mL, 1,15 mmol) en DCM (4,0 mL) a 0 °C se añadió lentamente gota a gota cloruro de acriloílo (0,020 mL, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante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

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

Ejemplo de referencia 40

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



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema** de referencia **4** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo** de referencia **39** reemplazando (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-hidroxipirrolidino-2-carboxilato de metilo con (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-hidroxipirrolidino-2-carboxilato de metilo en el paso 5.

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

Parte biológica

Inhibición de la actividad enzimática de Btk

La actividad inhibidora de los presentes compuestos, según se definen en los Ejemplos y Ejemplos de referencia, contra Btk se evaluó en un ensayo enzimático bioquímico. Se prepararon placas de ensayo en formato de 384 pocillos con diluciones en serie de 8 puntos para los compuestos de prueba en una estación de trabajo Thermo CatX equipada con un Nanodrop Express de Innovadyne. Las placas de ensayo se prepararon por adición de 50 nL por pocillo de una solución del compuesto en DMSO al 90%. Las reacciones de la cinasa se iniciaron mediante la adición en pasos de 4,5 µL por pocillo de la solución de péptido/ATP (FITC-Ahx-TSELKKVVALYDYMPMNAND-NH2, ATP 164 µM) en tampón de cinasa (HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, 0,02% de Tween20, 0,02% de BSA, 0,6% de DMSO, beta-glicerofosfato 10 mM y ortovanadato de sodio 10 µM, $MgCl_2$ 18 mM, $MnCl_2$ 1 mM) y 4,5 µL por pocillo de solución enzimática (BTK recombinante humana completa 6,4 nM) en tampón de cinasa. Las reacciones de la cinasa se incubaron a 30 ºC durante 60 minutos y posteriormente se hicieron finalizar mediante la adición de 16 µL por pocillo de solución de parada (HEPES 100 mM pH

7,5, 5% de DMSO, 0,1% de reactivo de recubrimiento de Caliper, EDTA 10 mM y 0,015% de Brij35). Las reacciones de la cinasa se analizaron en una estación de trabajo LC3000 de Caliper separando los péptidos fosforilados y no fosforilados, y las actividades cinasa se calcularon a partir de las cantidades de fosfopéptido de formación reciente. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con reacciones de control sin enzima (100% de inhibición) y sin inhibidores (0% de inhibición). La concentración de inhibidor requerida para un 50% de inhibición (CI_{50}) se calculó a partir de la inhibición en respuesta a las concentraciones de inhibidor.

Ejemplos y Ejemplos de referencia	Inhibición de la actividad enzimática de Btk CI_{50} [μM]
Ejemplo 1	0,002
Ejemplo de referencia 2	0,038
Ejemplo de referencia 3	0,001
Ejemplo de referencia 4	0,009
Ejemplo de referencia 5	0,004
Ejemplo 6	0,001
Ejemplo de referencia 7	0,042
Ejemplo de referencia 8	0,002
Ejemplo de referencia 9	0,01
Ejemplo de referencia 10	0,004
Ejemplo de referencia 11	0,01
Ejemplo de referencia 12	0,012
Ejemplo de referencia 13	0,007
Ejemplo de referencia 14	0,001
Ejemplo de referencia 15	0,001
Ejemplo de referencia 16	0,015
Ejemplo de referencia 17	0,005
Ejemplo de referencia 18	0,001
Ejemplo 19	0,016
Ejemplo de referencia 20	0,005
Ejemplo de referencia 21	0,002
Ejemplo de referencia 22	<0,0001
Ejemplo de referencia 23	0,001
Ejemplo de referencia 24	0,0005
Ejemplo de referencia 25	0,001
Ejemplo de referencia 26	0,0004
Ejemplo de referencia 27	0,003

Ejemplo de referencia 28	0,001
Ejemplo de referencia 29	0,004
Ejemplo de referencia 30	0,006
Ejemplo de referencia 31	0,002
Ejemplo de referencia 32	0,004
Ejemplo de referencia 33	0,001
Ejemplo de referencia 34	0,002
Ejemplo de referencia 35	0,002
Ejemplo de referencia 36	0,017
Ejemplo de referencia 37	0,032
Ejemplo de referencia 38	0,002
Ejemplo de referencia 39	0,001
Ejemplo de referencia 40	0,002

Inhibición de la actividad de Btk en la sangre

Como alternativa, la actividad inhibidora de los presentes compuestos, según se definen en los Ejemplos y Ejemplos de referencia en la sangre se evaluó en el siguiente ensayo *in vitro* de activación de linfocitos B. Se recogió sangre entera de la aorta abdominal de ratas Lewis macho adultas anestesiadas y se anticoaguló con 100 U/mL de heparina sódica. A continuación, se diluyó la sangre hasta un 50% con DMEM con alto contenido en glucosa (Amimed) complementado con 100 U/mL de penicilina, 100 mg/mL de estreptomicina, L-glutamina 2 mM, 50 mg/mL de dextrano 40 y 5% de FCS (Fetaclone I, Gibco). A continuación, se mezclaron 190 µL de sangre prediluida en placas de microvaloración de 96 pocillos con fondo en U (nunc) con 10 µL de diluciones en serie de los compuestos de prueba en DMSO. Los cultivos se incubaron a 37 ºC, 5% de CO_2 durante 1 h, a continuación, se añadieron 30 µL de IL-4 de rata (Beckton-Dickinson, concentración final de 5 ng/mL) y anticuerpo de cabra anti-IgM de rata (Serotec, concentración final de 15 µg/mL) y los cultivos se incubaron durante 24 horas. La adición de linfocitos B se midió mediante citometría de flujo después de teñir el subconjunto de linfocitos B con anticuerpo anti-CD45RA de rata marcado con PE-Cy5 (Beckton-Dickinson) y el marcador de activación CD86 (anticuerpo anti-CD86 de rata marcado con PE) (Beckton-Dickinson). Todos los procedimientos de tinción se realizaron a TA durante 30 min en la oscuridad en placas de microvaloración de 96 pocillos profundos con fondo en V (Corning) con Solución Lisante BD (Beckton-Dickinson). Los datos citométricos se adquirieron en un citómetro de flujo FACScalibur (BD Biosciences) y la subpoblación de linfocitos se seleccionó de acuerdo con el tamaño y granularidad y se analizó adicionalmente para detectar la expresión de CD45RA y los marcadores de activación. Los datos de la inhibición de la activación de linfocitos B se calcularon a partir del porcentaje de células con tinción positiva de los marcadores de activación dentro de la población positiva para CD45RA. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con cultivos de control sin anticuerpo anti-IgM e IL-4 (100% de inhibición) y sin inhibidores (0% de inhibición). La concentración de inhibidor requerida para un 50% de inhibición (CI_{50}) se calculó a partir de la inhibición en respuesta a las concentraciones de inhibidor.

Ejemplo y Ejemplo de referencia	Inhibición de la actividad de Btk en la sangre CI_{50} [µM]
1	0,112
2	1,111
3	0,124
4	0,376
5	0,201
6	0,023

7	0,983
8	0,048
9	0,240
10	0,161
11	0,323
12	0,459
13	0,105
14	0,028
15	0,029
16	0,558
17	0,246
18	0,419
19	0,136
20	0,330
21	0,090
22	0,057
23	0,057
24	0,032
25	0,065
26	0,051
27	0,076
28	0,033
29	0,134
30	0,222
31	0,025
32	0,055
33	0,050
34	0,208
35	0,072
36	0,354
37	0,968
38	0,070
39	0,176
40	0,080

Utilidades

Basándose, por ejemplo, en los resultados de la prueba biológica, los compuestos de la invención, como se definen en la presente, pueden ser útiles en general en el tratamiento de una indicación seleccionada entre:
trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo del trasplante; enfermedades en las que la producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citocinas u organogénesis linfoide son anómalas o indeseables; incluida la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmunitaria, vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (AACN), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmunitaria crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), ateroesclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de

Hashimoto, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante mediado por anticuerpos (RMA), enfermedad del injerto frente al hospedador, rechazo del trasplante crónico, agudo e hiperagudo mediado por linfocitos B; trastornos tromboembólicos, infarto de miocardio, angina de pecho, accidentes cerebrovasculares, trastornos isquémicos, embolia pulmonar; cánceres de origen hematopoyético incluidos, sin carácter limitante, el mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no hodgkiniano; linfomas, policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Waldenstrom.

En una realización adicional, la terapia se selecciona entre una enfermedad que se puede tratar con un antagonista de la tirosina-cinasa de Bruton.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención, como se define en la presente, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que se trata con la modulación de Btk que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona entre las listas mencionadas anteriormente.

Combinaciones

El compuesto de la presente invención, como se define en la presente, se puede administrar simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos diferentes o antes o después de estos. El compuesto de la presente invención, según se define en la presente, se puede administrar por separado, por la misma vía de administración o una diferente, o junto, en la misma composición farmacéutica, con los otros agentes.

Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se definen en la presente, se pueden administrar como el único principio activo o junto con, por ejemplo, como un adyuvante de otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, o un agente quimioterápico, por ejemplo, un agente contra la proliferación de células malignas. Por ejemplo, los compuestos de la invención, como se definen en la presente, se pueden utilizar combinados con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-*O*-(2-hidroxietil)rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281 o ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o una de sus sales; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor de esta; un inhibidor de PKC, por ejemplo, como se divulga en los documentos WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de una cinasa JAK3, por ejemplo, *N*-bencil-3,4-dihidroxibencilidenocianoacetamida □-ciano-(3,4-dihidroxi)-]*N*-bencilcinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxilfenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxilfenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-{(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, monocitrato (que también se denomina CP-690,550), o un compuesto tal como se divulga en los documentos WO 04/052359 o WO 05/066156; moduladores de receptor de esfingosina-1-fosfato tales como FTY720 (fingolimod) o compuestos divulgados en el documento WO 2005/000833; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de este, por ejemplo, al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de este unido a una secuencia proteica que no sea de CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo, denominada ATCC 68629) o un mutante de este, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterápico, por ejemplo, paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina o 5-fluorouracilo; o un agente antiinfeccioso. Se pueden seleccionar más componentes de la combinación con un compuesto de la invención, como se define en la presente, entre un inhibidor de PI3K (por ejemplo, paninhibidores, o selectivos para alfa, beta, gamma, delta), inhibidores de TNF, inhibidores de IL1beta, inhibidores de IL17 e inhibidores del receptor de IL o IL6.

Los términos «coadministración» o «administración combinada» o similares, tal como se utilizan en la presente, se pretende que abarquen la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o a la vez.

La expresión «combinación farmacéutica», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión «combinación fija» significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de la invención, como se define en la presente, y un coagente, se administran ambos a un paciente de manera simultánea en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión «combinación no fija» significa que los principios activos, por ejemplo, un

compuesto de la invención, como se define en la presente, y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la politerapia, por ejemplo, la administración de 3 o más principios activos.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la invención, como se define en la presente, y al menos un agente terapéutico diferente como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por cinasas Btk. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende el compuesto de la invención, como se define en la presente, y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la invención, como se define en la presente, y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, como se define en la presente, y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, y al menos una de ellas contiene un compuesto de la invención, como se define en la presente. En una realización, el kit comprende medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster, como los utilizados habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos posológicos diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención, como se define en la presente, y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Además, el compuesto de la invención, como se define en la presente, y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención, como se describe en la presente, y el otro agente terapéutico), (ii) por parte de los propios facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención, como se define en la presente, y el otro agente terapéutico.

En consecuencia, la invención proporciona un compuesto de la invención, como se define en la presente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por cinasas Btk, donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Btk, donde el medicamento se administra con un compuesto de la invención, como se define en la presente.

La invención también proporciona un compuesto de la invención, como se define en la presente, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Btk, donde el compuesto de la invención, como se define en la presente, se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Btk, donde otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de la invención, como se define en la presente. La invención también proporciona un compuesto de la invención, como se define en la presente, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Btk, donde el compuesto de la invención, como se define en la presente, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Btk, donde otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la invención, como se define en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es *N*-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

2. Un compuesto que es *N*-(3-(5-((1-acriloilazetidin-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

3. Un compuesto que es (*S*)-*N*-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un medicamento.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por Btk, donde la enfermedad o trastorno mediado por Btk se selecciona entre trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, rechazo del trasplante, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmunitaria, vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (AACN), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmunitaria crónica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica, ateroesclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante mediado por anticuerpos (RMA), enfermedad del injerto frente al hospedador, rechazo del trasplante crónico, agudo e hiperagudo mediado por linfocitos B; trastornos tromboembólicos, infarto de miocardio, angina de pecho, accidentes cerebrovasculares, trastornos isquémicos, embolia pulmonar y cánceres de origen hematopoyético.

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo del trasplante, y cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicha enfermedad o trastorno mediado por Btk se selecciona entre mieloma múltiple, leucemia, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, linfoma no hodgkiniano, linfomas, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide y enfermedad de Waldenstrom.

10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre urticaria autoinmunitaria crónica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica, ateroesclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves.

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicha enfermedad o trastorno es urticaria autoinmunitaria crónica.