

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 979**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 451/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 239/47	(2006.01)		
C07D 239/48	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 407/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014 PCT/IB2014/001304**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15025197**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 14837326 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3036231**

54 Título: **Compuestos de pirimidina sustituidos, composiciones y aplicaciones médicas de los mismos**

30 Prioridad:
22.08.2013 IN 3726CH2013

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2020

73 Titular/es:
**JUBILANT BIOSYS LTD. (100.0%)
96, Industrial Suburb II Stage, Yeshwantpur
Bangalore 560022, IN**

72 Inventor/es:
**VENKATESHAPPA, CHANDREGOWDA;
SIVANANDHAN, DHANALAKSHMI;
BAKTHAVATCHALAM, RAJAGOPAL;
KETHIRI, RAGHAVA REDDY;
VISWANADHAN, VELLARKAD NARAYANA y
GIRI, SANJEEV**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 792 979 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina sustituidos, composiciones y aplicaciones médicas de los mismos

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a una clase de compuestos de pirimidina de fórmula (I), sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, solvatos e hidratos de los mismos. La presente divulgación también se refiere a un proceso de preparación de estos compuestos de pirimidina y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente divulgación se refiere adicionalmente a los compuestos de fórmula (I), sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, solvatos e hidratos de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con las quinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a métodos de usarlos. En particular, la presente divulgación se refiere a estos compuestos para su uso en la inhibición de la función de la enzima EGFR T790M actuando como inhibidores covalentes reversibles o irreversibles. Dichos compuestos pueden ser útiles para tratar, prevenir o modificar una enfermedad o afección asociada con la activación de EGFR T790M, incluidos cáncer de pulmón microcítico o no microcítico o cáncer de próstata o cabeza y cuello o cáncer de mama o afecciones relacionadas con cáncer.

20 Antecedentes

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son los principales mediadores de la red de señalización que transmite señales extracelulares en la célula y controlan la diferenciación y proliferación celular. Los recientes y rápidos avances en la comprensión de la señalización celular por las RTK, en las células normales y malignas, han traído a la luz el potencial de las RTK como dianas antineoplásicas. Su actividad normalmente está estrictamente controlada y regulada. La sobreexpresión de proteínas RTK o las alteraciones funcionales causadas por mutaciones en los genes correspondientes o la estimulación anormal por bucles de factor de crecimiento autocrino contribuyen a la señalización constitutiva de RTK, lo que da como resultado un crecimiento celular mal regulado y cáncer. Los mecanismos de señalización no controlada de RTK que conducen al cáncer han proporcionado la justificación para el desarrollo de fármacos anti-RTK. Herceptin, Gleevec e Iressa son los primeros ejemplos de fármacos que han traducido con éxito la investigación básica sobre oncogenes en terapias contra el cáncer (Bennasroune et al., Crit Rev Oncol Hematol. 2004, 50, 23-38).

El EGFR, una glucoproteína transmembrana, que consiste en un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de tirosina quinasa, es una RTK cuya activación inicia la transducción de señales a través de rutas celulares críticas, tales como las mediadas por Akt (también conocida como proteína quinasa B) y quinasas reguladas por señal extracelular (ERK), y, por lo tanto, desempeña un papel importante en el control de la homeostasis celular. Entre los ligandos afines para EGFR, el factor de crecimiento transformante (TGF) y el factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF) se han implicado más fuertemente en la oncogénesis. La evidencia biológica celular, transgénica *in vitro e in vivo*, correlativa clínica y terapéutica apunta a un papel para el EGFR y sus rutas de señalización de células corriente abajo, tales como fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K)/Akt y Ras/proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) en la generación y progresión maligna en varios tipos de cáncer. El EGFR está mutado, sobreexpresado o activado de manera aberrante en diferentes tipos de tumores humanos, incluidos cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y colorrectal, lo que contribuye al fenotipo maligno de las células cancerosas. El EGFR regulado por aumento se correlaciona tanto con un mal pronóstico como con un mayor potencial metastásico en numerosas neoplasias epiteliales. La validación del EGFR como objetivo para la intervención terapéutica en el cáncer proviene de la aprobación clínica y el uso de varios antagonistas del EGFR (incluidos los inhibidores de la quinasa de molécula pequeña y los anticuerpos monoclonales) en pacientes con cáncer de pulmón y colorrectal. Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con EGFR mutado muestran tasas de respuesta más altas y un mayor tiempo de supervivencia cuando se tratan con inhibidores de la quinasa EGFR como gefitinib y erlotinib. Los inhibidores del EGFR se están investigando como monoterapia y en combinación con otras terapias dirigidas en una amplia gama de tipos de tumores (Nat. Rev. Cancer. 2010, 10, 760-74).

Aunque los inhibidores de la tirosina quinasa EGFR (TKI) muestran una respuesta tumoral espectacular, especialmente en pacientes con CPNM que albergan mutaciones en el EGFR (tales como L858R y la deleción del exón 19) y proporcionan una supervivencia libre de progresión y una ventaja general de supervivencia, la mayoría de los pacientes recaen y desarrollan resistencia con el tiempo. Las investigaciones de los motivos de resistencia han revelado varios mecanismos de resistencia que incluyen: i) mutación secundaria en EGFR, tal como T790M; ii) amplificación de c-Met, y iii) activación del eje TGF β -IL6-Jak/Stat.

Gefitinib y erlotinib, los dos inhibidores de la quinasa EGFR aprobados son altamente eficaces contra mutantes del dominio quinasa EGFR, tales como L858R y delE746-A750. Esto se debe a la mayor afinidad de las proteínas mutantes por gefitinib y erlotinib, así como a la menor afinidad por el ATP en relación con la proteína WT. La eficacia clínica de estos dos fármacos está, en última instancia, limitada por la aparición de resistencia adquirida como se ha

descrito anteriormente. El mecanismo más habitual de resistencia es la mutación del resto guardián *gatekeeper* de treonina 790 a metionina (T790M). Resulta interesante que, a diferencia de la mutación T315I en ABL o la T670I en KIT (los objetivos de Imatinib en CML y GIST) que alteran significativamente la unión del fármaco al objetivo, T790M solo altera modestamente la unión de gefitinib/erlotinib a EGFR. Además, la mutación T790M restablece la afinidad de EGFR por ATP de nuevo al nivel WT, contribuyendo así a la resistencia de la mutación a gefitinib/erlotinib. Esta afinidad restaurada por el ATP cierra la ventana terapéutica proporcionada por la disminución de la afinidad por el ATP de los mutantes oncogénicos que gefitinib/erlotinib inhiben más fácilmente con respecto al EGFR WT.

Hay varios TKI EGFR de segunda generación en desarrollo clínico (J. Clin. Oncol. 2010, 28: 3965-72; Mol. Cancer Ther. 2008, 7: 1880-89; J. Clin. Oncol. 2010, 28: 1301-07; Clin. Cancer Res. 2007, 13 (Supl. 15), 4953s-4596s; J. Med. Chem. 2003, 46: 49-63; Chemistry & Biology 2013, 20, 146-149). La mayoría de estos inhibidores son inhibidores irreversibles y se han promocionado para superar la resistencia mediada por T790M según estudios preclínicos. Se muestra que estos inhibidores son más potentes contra la mutación T790M en comparación con gefitinib o erlotinib. La naturaleza de unión covalente de estos inhibidores les permite lograr una mayor potencia (a través de una mayor ocupación del bolsillo de unión de ATP) en comparación con los inhibidores reversibles. Sin embargo, estos inhibidores no discriminan entre EGFR WT y la mutación T790M, limitando así su utilidad clínica debido a la estrecha ventana terapéutica.

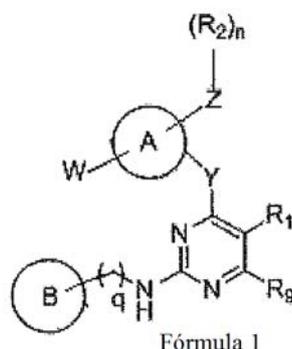
Todos los EGFR TKI reversibles e irreversibles de primera y segunda generación se basan en el núcleo de quinazolina. Recientemente ha habido algunos informes sobre inhibidores mutantes selectivos de EGFR T790M basados en diferentes núcleos (documentos WO 2009/051822, WO 2012/167415, US 2012/0094999, WO 2010/129053 según un núcleo de anilino pirimidina que se adapta a la mutación guardián mientras se une irreversiblemente a C797.

WZ4002 de Gatekeeper Pharmaceuticals se basa en un núcleo de anilino pirimidina que se adapta a la mutación guardián mientras se une irreversiblemente a C797. A diferencia de los TKI irreversibles de segunda generación, este inhibidor tiene mayor potencia hacia el EGFR doble mutante (L858R sensible a fármacos y T790M resistente a fármacos) que el EGFR WT o el EGFR mutante sensible a fármacos tanto *in vitro* como *in vivo*. Por lo tanto, la expectativa es que el receptor mutante T790M se inhiba eficazmente a la concentración del fármaco que no afectará a EGFR WT, dando así una ventana terapéutica más grande. Por lo tanto, se conocen varios inhibidores de EGFR T790M y algunos se están desarrollando para usos médicos (J. Clin. Oncol. 2010, 28: 3965-72; Mol. Cancer Ther. 2008, 7: 1880-89; J. Clin. Oncol. 2010, 28: 1301-07; Clin. Cancer Res. 2007, 13 (Supl. 15), 4953-4596). Diferentes clases de compuestos pueden tener diferentes grados de potencia y selectividad para inhibir EGFR T790M. Existe la necesidad de desarrollar inhibidores alternativos de EGFR T790M con potencia mejorada y/o perfiles de actividad beneficiosa y/o perfiles de selectividad beneficiosa y/o mayor eficacia y/o mejores perfiles de seguridad (tales como efectos secundarios reducidos) y/o propiedades farmacocinéticas mejoradas.

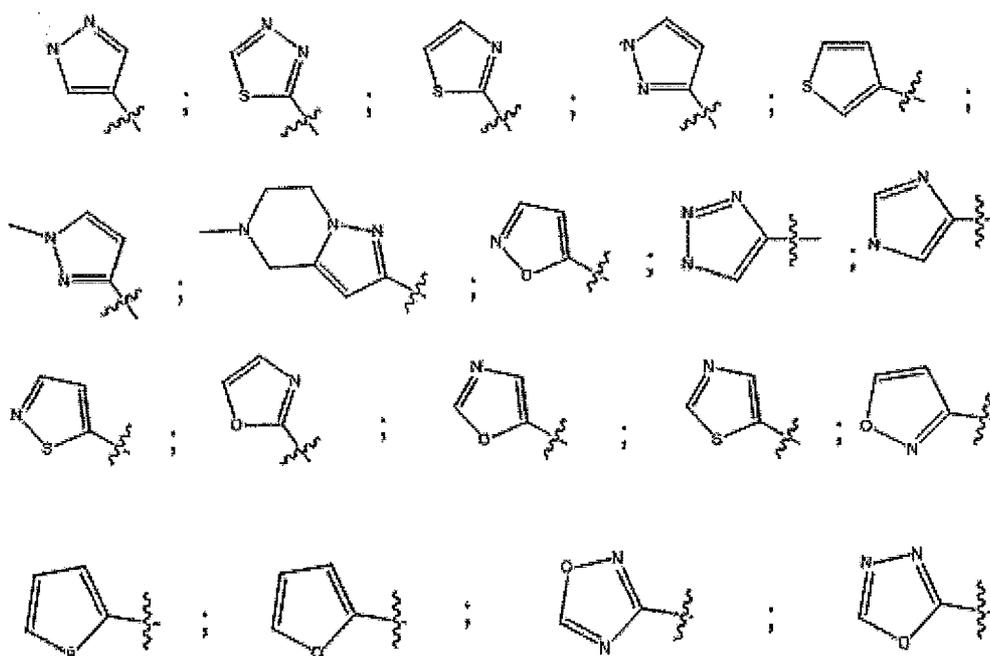
Los documentos WO-2014/124230 y WO-2014/040555 son documentos publicados posteriormente que se refieren, respectivamente, a inhibidores de ERK y a inhibidores de tirosina quinasa. Los documentos US-2010/029610 y US 2010/317680 se refieren a inhibidores de quinastas.

Sumario

La presente divulgación proporciona compuestos de fórmula general I



o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos, en la que, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



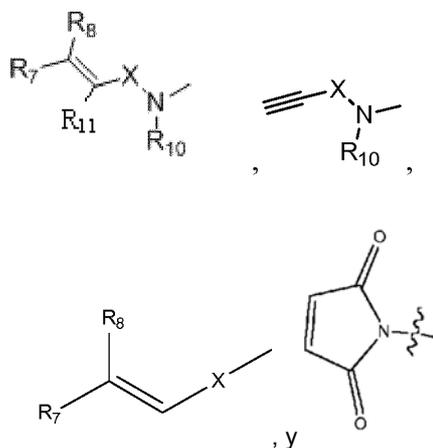
5

10

en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

15

W se selecciona entre el grupo que consiste en



20

X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

R₁₀ es H o alquilo;

25

Y se selecciona entre el grupo de -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo; Z está ausente o es -O-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆;

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;

30

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sin sustituir, haloalquilo;

35

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo

C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alcoxilquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

5 en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O);

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxilquilo y ciano;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

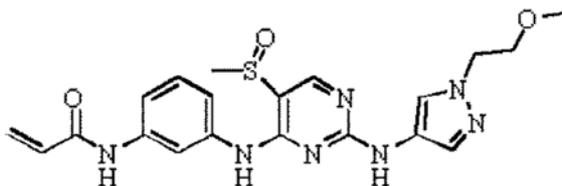
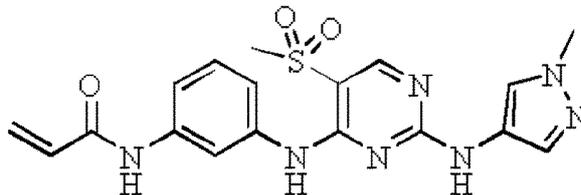
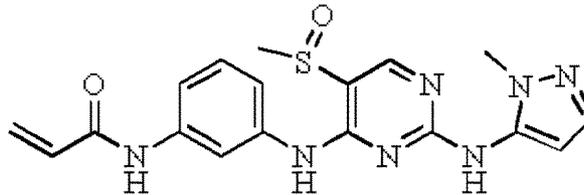
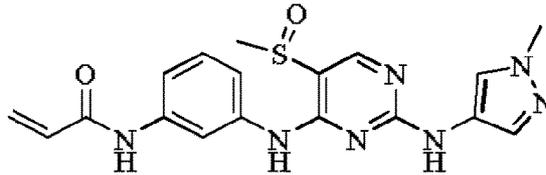
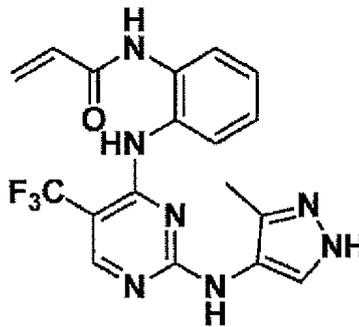
10 R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a y R_a', tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

q es de 0 a 1;

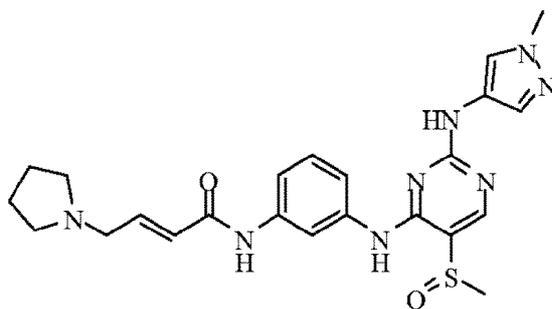
n es 0, 1 y 2; y

p es 1, 2, 3 o 4; y

15 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



20



La presente divulgación desvela un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente divulgación son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos mediados por las quinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Estos y otros rasgos, aspectos y ventajas de la presente divulgación se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción. Esta declaración se proporciona para introducir una selección de conceptos en una forma simplificada.

Descripción detallada

En las fórmulas estructurales dadas en el presente documento y a lo largo de la presente divulgación, los siguientes términos tienen el significado indicado, a menos que se indique específicamente lo contrario.

La expresión "opcionalmente sustituido", según se usa en el presente documento, significa que el grupo en cuestión está sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando el grupo en cuestión está sustituido con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado de un solo radical, lineal o ramificada, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Esta expresión se ilustra mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere, a menos que se mencione lo contrario, a grupos carbocíclicos de 3 a 8 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados o anillos espirocíclicos o anillos puenteados que pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y similares.

"Halo" o "Halógeno", solo o junto con cualquier otro término, significa halógenos, tales como cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) y yodo (I).

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 5 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antranilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo cíclico aromático que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido covalentemente a un grupo alquileo, donde el término "heterociclilo" se refiere a un grupo saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados o anillos espirocíclicos o anillos puenteados a menos que se mencione lo contrario, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno dentro del anillo, y el término "alquileo" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono, preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Este término se ilustra por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R''-O-, donde R'' es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido o alquileo opcionalmente sustituido o alquileo opcionalmente sustituido; o cicloalquileo opcionalmente sustituido, donde alquilo, alquileo, alquileo, cicloalquilo y cicloalquileo son como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-

propoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, trifluorometoxi y similares.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo haloalquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar parcialmente o totalmente halogenado. Los ejemplos representativos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo y similares.

"Alcoxialquilo" se refiere a grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y similares.

Los compuestos de la presente divulgación pueden tener la capacidad de cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y todas estas formas polimórficas ("polimorfos") están abarcadas dentro del alcance de la divulgación. Generalmente, el polimorfismo puede producirse como una respuesta a cambios en la temperatura o la presión, o ambas, y también puede ser el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas y, típicamente, los patrones de difracción de rayos X, el comportamiento de solubilidad y el punto de fusión del compuesto se utilizan para distinguir polimorfos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), regioisómeros, enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados o identificados, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas para la persona experta en la materia. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados o identificados.

Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden estar hidratados, solvatados o ser N-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. También se contemplan dentro del alcance de la divulgación los congéneres, análogos, productos de hidrólisis, metabolitos y precursores o profármacos del compuesto. En general, a menos que se indique otra cosa, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente divulgación.

"Sal farmacéuticamente aceptable" abarca sales de un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

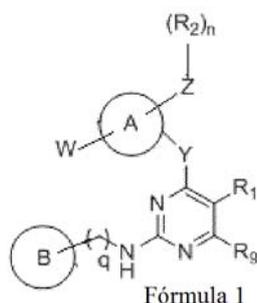
"Composición farmacéutica" se refiere a uno o más principios activos y a uno o más ingredientes inertes que conforman el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación abarcan cualquier composición que comprende un compuesto de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos aquellos de origen en el petróleo, animales, vegetales o sintéticos, incluyendo, pero sin limitaciones, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral. La solución salina y la dextrosa acuosa son vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol se emplean, preferentemente, como vehículos líquidos para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y vehículos convencionales, tales como

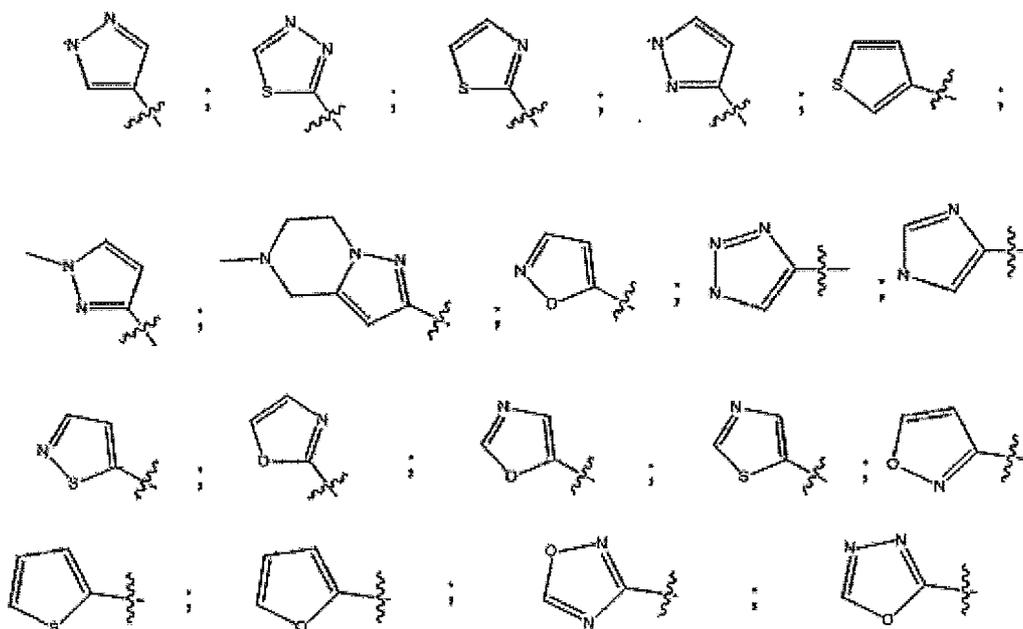
triglicéridos. La formulación oral puede incluir transportadores convencionales, tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin se describen ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva de la terapéutica, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma de administración adecuada al paciente. La formulación ha de ser adecuada para el modo de administración.

"Combinado" o "en combinación" o "combinación" debe entenderse como una administración conjunta funcional, en la que algunos o todos los compuestos pueden administrarse por separado, en diferentes formulaciones, diferentes modos de administración (por ejemplo, subcutáneo, intravenoso u oral) y diferentes tiempos de administración. Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas, así como simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas.

La presente divulgación se refiere a un compuesto representado por la Fórmula I

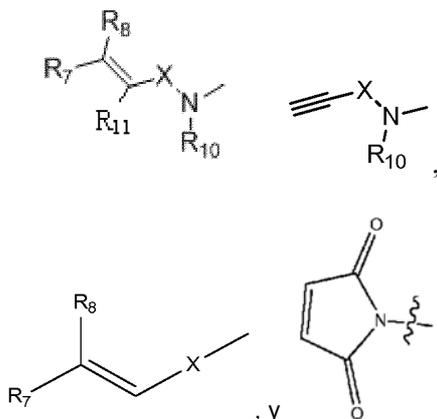


o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos, en la que, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

W se selecciona entre el grupo que consiste en



5

X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

R₁₀ es H o alquilo;

10 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo;

Z está ausente o es -O-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆.

15 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a; R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sin sustituir, haloalquilo;

20 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

25 en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O);

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

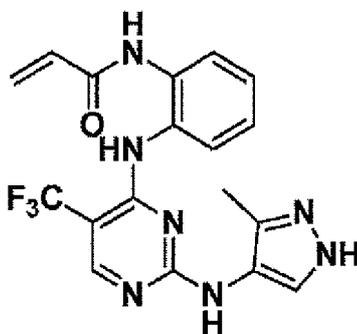
30 R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a y R_a', tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

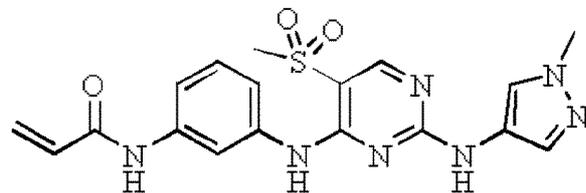
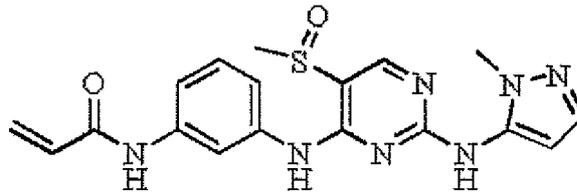
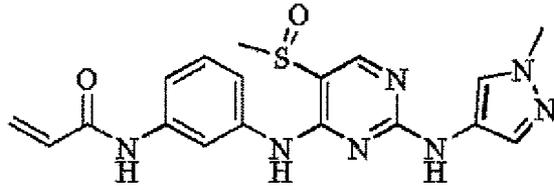
q es de 0 a 1;

n es 0, 1 y 2;

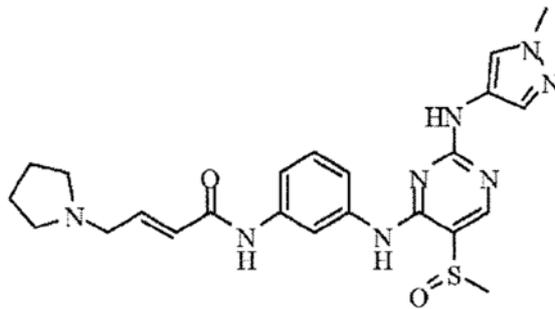
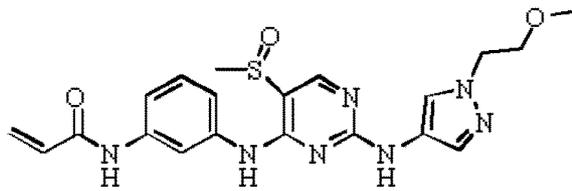
p es 1, 2, 3 o 4; y

35 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:





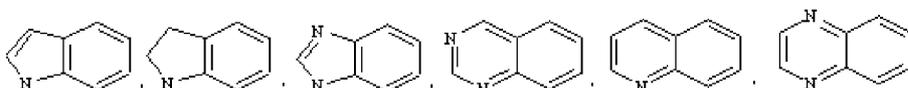
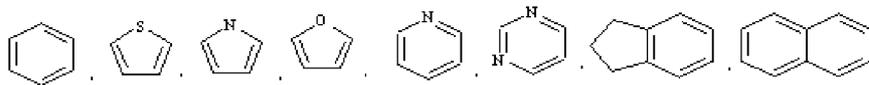
5

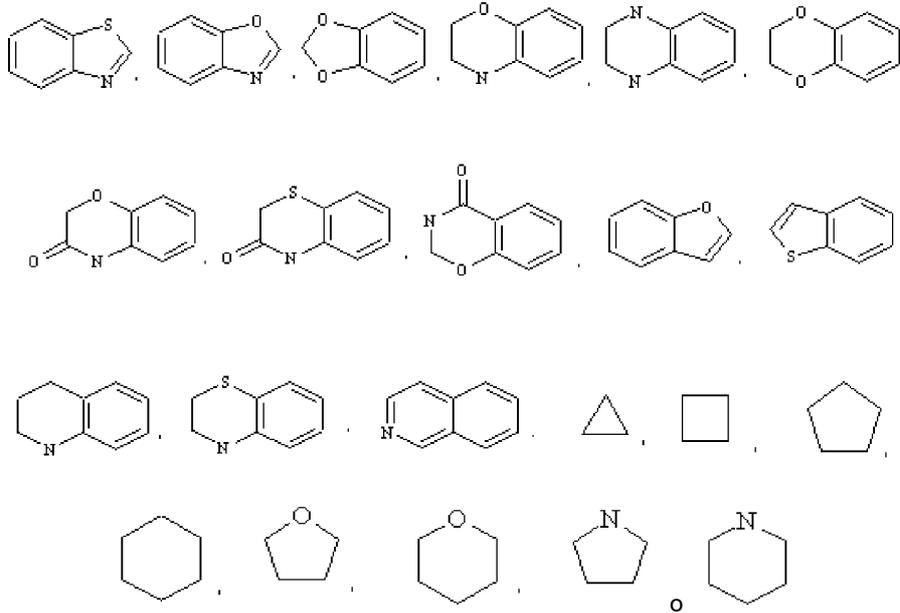


10

De acuerdo con una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en

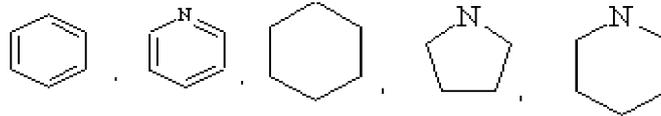
15



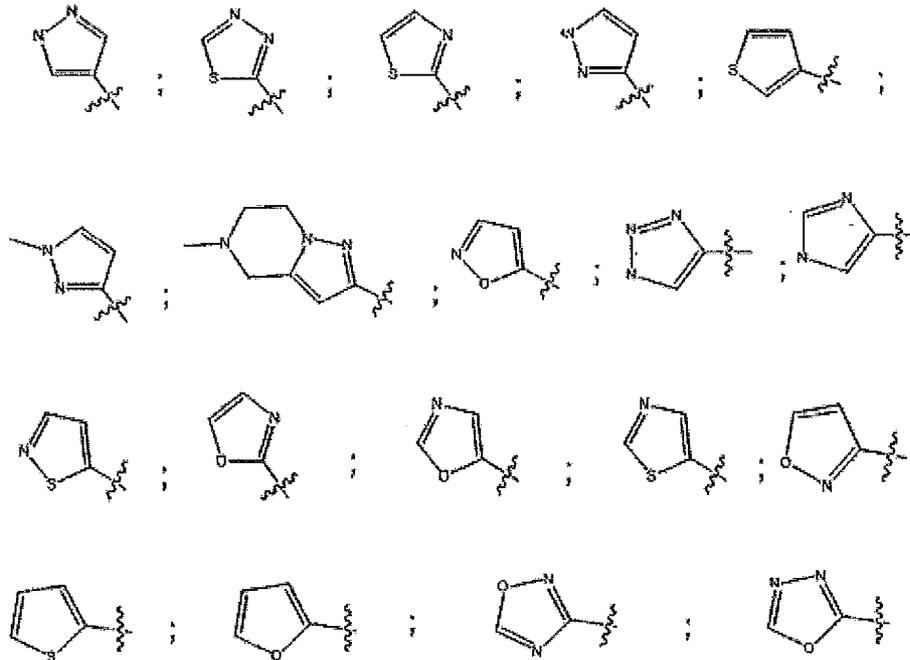


5

10 De acuerdo con otra realización más, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos como se ha definido anteriormente, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en



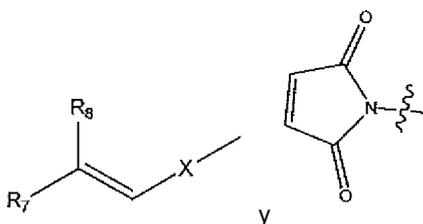
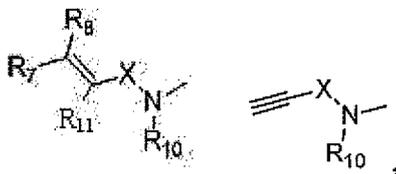
15 el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



20

25 en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -

S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);
 5 W se selecciona entre el grupo que consiste en



X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

R₁₀ es H o alquilo;

Y se selecciona entre el grupo de -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo; Z está ausente o es -O-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆.

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a; R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sin sustituir, haloalquilo;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a' y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O).

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a y

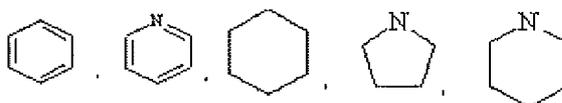
R_a', tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

q es de 0 a 1;

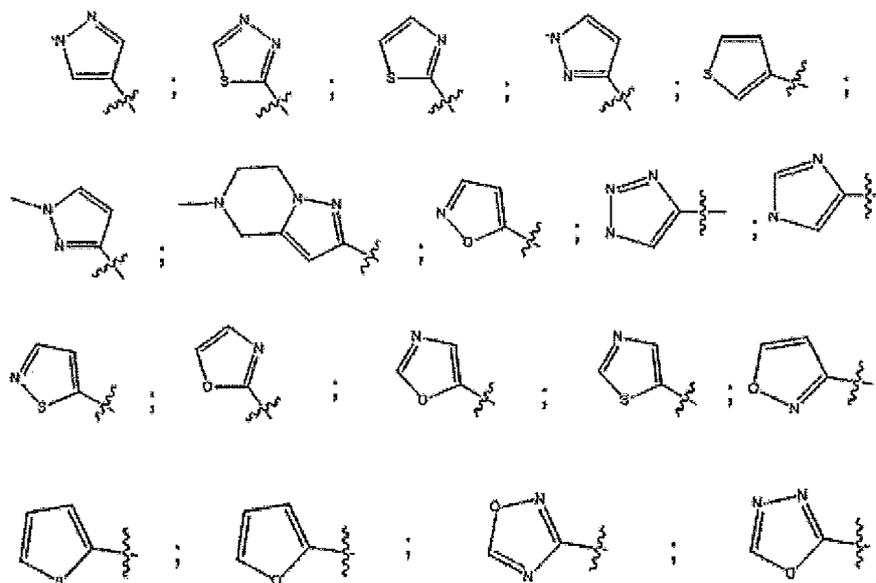
n es 0, 1 y 2;

p es 1, 2, 3 o 4.

De acuerdo con otra realización más, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos como se ha definido anteriormente, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en



el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en

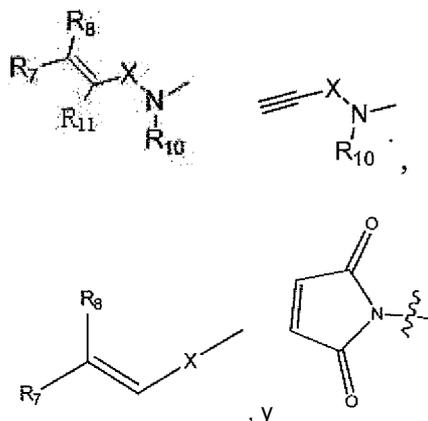


5

10

en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O; en el que cicloalquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O); W se selecciona entre el grupo que consiste en

15



20

Z está ausente;

R₁₁ es hidrógeno;

R₁₀ es H o alquilo;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

25

X es -C(O)- o -S(O)₂-;

Y se selecciona entre el grupo el grupo que consiste en -O- y -NR-; en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo;

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

30

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -CR₂NR_aR_a;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno;

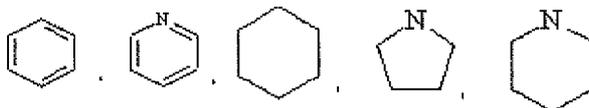
35

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo y cicloalquilo C₃₋₆;

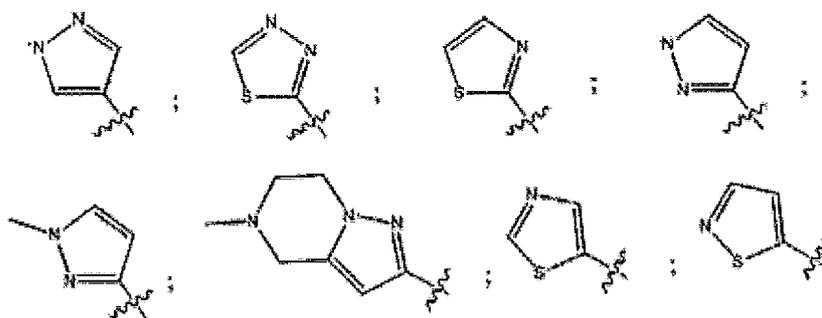
R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆;
 q es 0;
 n es 0, 1 y 2;
 p es de 1 a 4.

5 De acuerdo con una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos como se ha definido anteriormente, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en

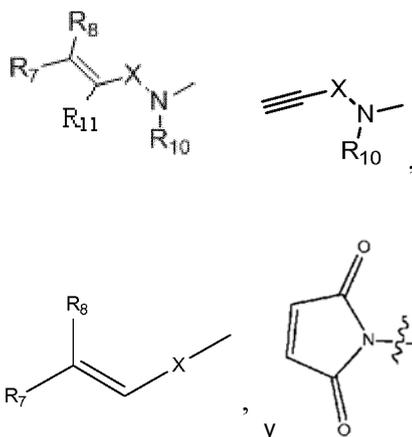


el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



20 en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilocicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

25 W se selecciona entre el grupo que consiste en



Z está ausente o es -O-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆;

X es -C(O)- o -S(O)₂- o -S(O)-;

35 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sin sustituir, haloalquilo;

40 R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

R₁₀ es H o alquilo;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NR- y -S-; en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo; R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a')_p, -S(O)_pC(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O).

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

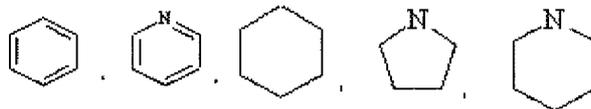
R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a y R_a', tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

q es de 0 a 1;

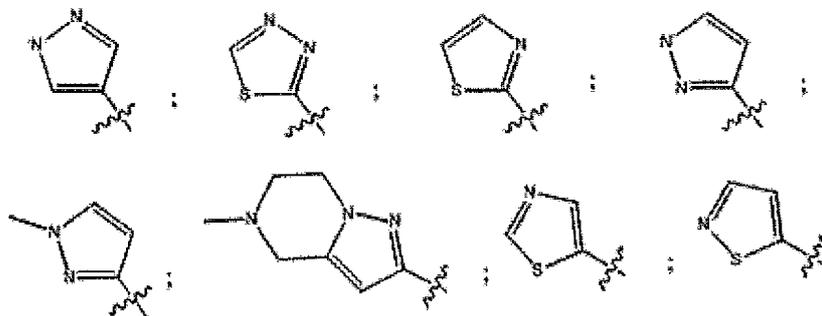
n es 0, 1 y 2;

p es de 1 a 4.

De acuerdo con una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos como se ha definido anteriormente, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en

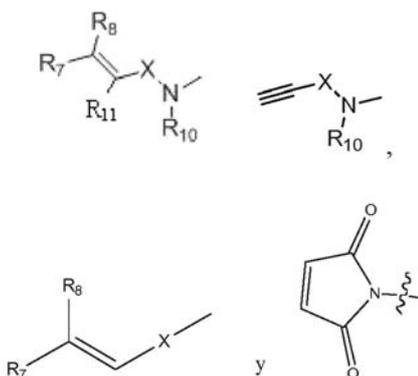


el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a')_p, -S(O)_pC(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)N(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilocicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O; en el que cicloalquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

W se selecciona entre el grupo que consiste en



Z está ausente;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

X es -C(O)- o -S(O)₂-;

5 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno;

10 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo y cicloalquilo C₃₋₆;

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

15 R₁₁ es hidrógeno.

Y se selecciona entre el grupo el grupo que consiste en -O- y -NR-; en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo;

R₁₀ es H o alquilo;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

20 R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

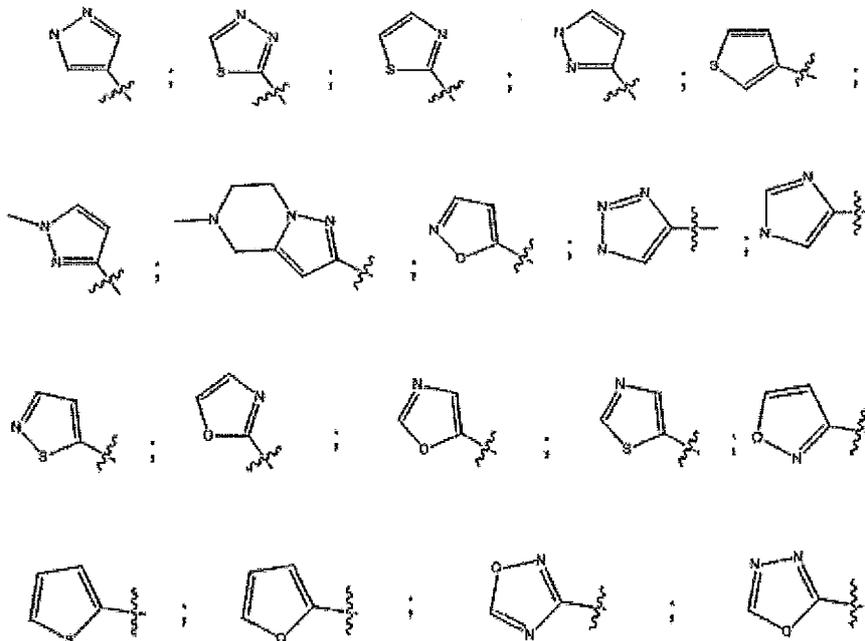
q es 0;

n es 0, 1 y 2;

p es de 1 a 4

25 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo como se ha definido anteriormente, en la que, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en

30

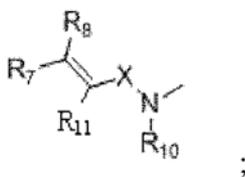


35

40 en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre

45 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

W es



X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

5 R₁₀ es H o alquilo;

Y se selecciona entre el grupo de -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo; Z está ausente o es -O-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆;

10 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

15 R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sin sustituir, haloalquilo;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a' y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

20 en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O);

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

25 R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a

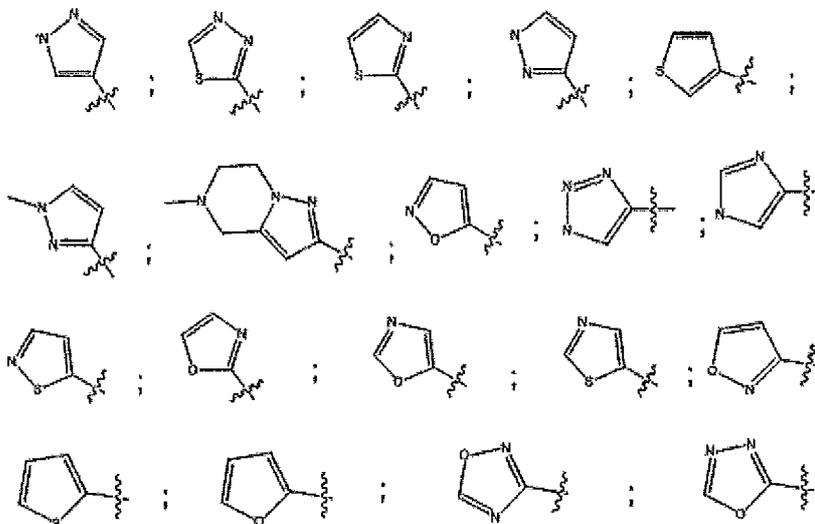
R_a, tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

q es de 0 a 1;

n es 0, 1 y 2; y

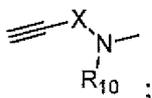
30 p es 1, 2, 3 o 4;

De acuerdo con otra realización más, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo como se ha definido anteriormente, en la que, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



45 en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆,

alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);
 W es



X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

R₁₀ es H o alquilo;

Y se selecciona entre el grupo de -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo; Z está ausente o es -O-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₁₋₆, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O).

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

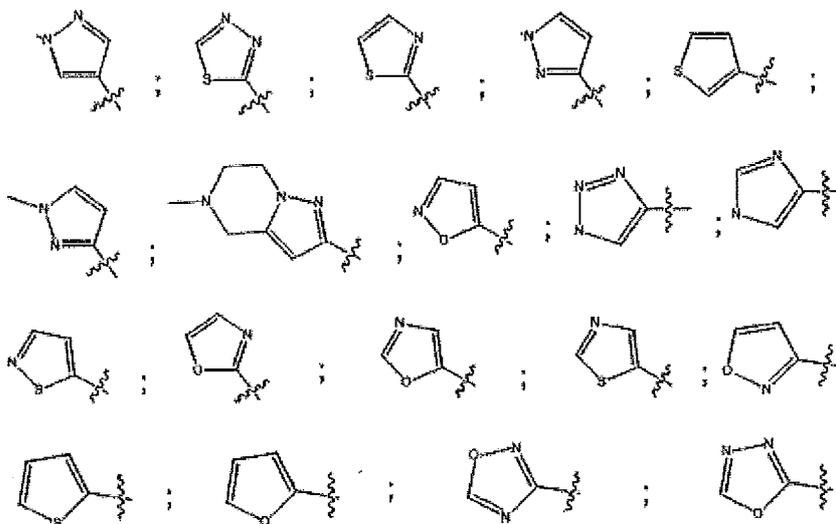
R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a R_a', tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

q es de 0 a 1;

n es 0, 1 y 2; y

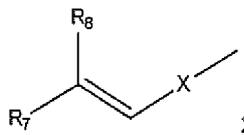
p es 1, 2, 3 o 4.

De acuerdo con una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo como se ha definido anteriormente, en la que, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

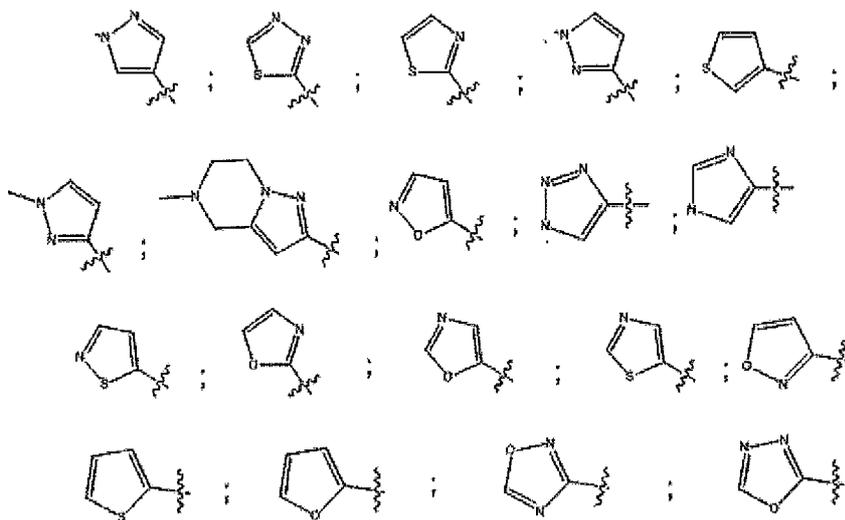
W es



- 5 X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;
 Y se selecciona entre el grupo de -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo; Z está ausente o es -O-;
- 10 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆.
- 15 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₁₋₆, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;
- en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O).
- R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;
- 20 R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;
- R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a R_a', tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;
- q es de 0 a 1;
- n es 0, 1 y 2; y
- p es 1, 2, 3 o 4.

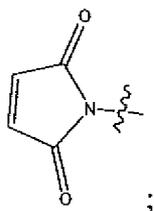
25 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo como se ha definido anteriormente, en la que, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

30 se selecciona entre el grupo que consiste en



35 en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

45 W es



Y se selecciona entre el grupo de -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo; Z está ausente o es -O-;

5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆.

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₃, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)_nOC(R_a)_p], -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a' y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

10 en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O).

15 R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a

R_a, tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

q es de 0 a 1;

20 n es 0, 1 y 2; y

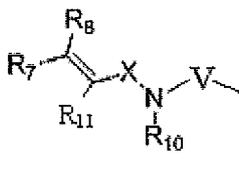
p es 1, 2, 3 o 4.

De acuerdo con una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos como se ha definido anteriormente, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

el anillo B de un anillo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)_nOC(R_a)_p],

30 -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)N(R_a)_p, -C(R_a-R_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilocicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

35 W es



Z está ausente;

40 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

X es -C(O)- o -S(O)₂-;

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

45 R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo y cicloalquilo C₃₋₆;

50 R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano;

R₁₁ es hidrógeno.

Y se selecciona entre el grupo el grupo que consiste en -O- y -NRV-; en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo;

V está ausente o es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es H o alquilo;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

5 q es 0;
n es 0, 1 y 2;
p es de 1 a 4.

10 Son realizaciones particulares de la presente divulgación, compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos como se ha definido anteriormente, seleccionados entre el grupo que consiste en,

15 N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-ciclohexilidenoacetamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
20 N-(3-((5-cloro-2-((3,5-dimetil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metacrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-metoxi-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
25 N-(3-((5-metil-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
30 N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-fluoro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
35 N-(3-((5-cloro-2-((1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-(4,4-difluorociclohexilideno)acetamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acetamida;
40 N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)-2-ciclohexilidenoacetamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-ciclohexilidenoacetamida;
45 N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-ciclobutilidenoacetamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-ciclopentilidenoacetamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
50 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)propiolamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-fluoroacrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-cloro-5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(3-hidroxiciclo)pentil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
55 N-(3-((5-fluoro-2-((1-(3-hidroxiciclo)pentil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(3-hidroxiciclo)hexil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
60 N-(3-((2-((5-(azetidín-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida, sal acetato;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-oxopiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
65 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;

- N-(3-((5-cloro-2-((1-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 2-ciclohexilideno-N-(3-((5-fluoro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acetamida;
 5 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)but-2-enamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 10 N-(3-((5-cloro-2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida, sal 2,2,2-trifluoroacetato;
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona;
 N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)etenosulfonamida;
 15 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)etenosulfonamida;
 N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)acrilamida;
 N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)acrilamida;
 N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)acrilamida;
 N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)acrilamida;
 20 N-(3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)acrilamida;
 N-(6-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida;
 N-(6-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida;
 25 N-(6-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 30 N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3,5-dimetil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 35 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 40 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (E)-1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
 (E)-1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
 45 1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 1);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 2);
 50 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 1);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 2);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 1);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 2).
 55 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-(1-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)fenil)acrilamida;
 (E)-N-(3-(1-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 60 N-(3-((5-cloro-2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-6-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida (Isómero 1);
 65 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida (Isómero 2);
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

- (Isómero 1);
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 (Isómero 2);
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclopentil)acrilamida;
 5 N-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((5-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 10 N-(3-((5-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 (E)-N-(1R,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)ciclohexil)-4-
 15 (dimetilamino)but-2-enamida (diastereómero 1);
 (E)-N-(1R,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)ciclohexil)-4-
 (dimetilamino)but-2-enamida (diastereómero 2);
 N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 3);
 N-((1R,3S)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 4);
 N-((1R,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 1);
 20 N-((1S,3S)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 2);
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)acrilamida;
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-4-(dimetilamino)but-2-
 enamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)-N-metilacrilamida;
 25 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida (Isómero 1);
 N-((1R,3S)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida (Isómero 2);
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 30 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 N-(2-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-4-il)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisoxazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3,4-dimetilisoxazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 35 N-(3-((5-cloro-2-((5-clorotiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-cianotiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((5-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 40 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisoxazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 1-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 y
 4-metilbencenosulfonato de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-
 45 il)amino)ciclohexil)acrilamida.

Una realización de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con las quinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Otra realización de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente divulgación se refiere a una fórmula (I) del compuesto, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con cáncer de pulmón microcítico o no microcítico o cáncer de próstata o cabeza y cuello o cáncer de mama o afecciones relacionadas con cáncer.

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se ha definido anteriormente con el vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más otras composiciones farmacéuticas.

La presente divulgación se refiere además al proceso de preparación de compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvatos o hidratos de los mismos como se ha definido anteriormente.

La presente divulgación se refiere a una clase de compuestos que son útiles como inhibidores de EGFR T790M. Los compuestos de la presente divulgación pueden tener una potencia mejorada y/o perfiles de actividad beneficiosa y/o perfiles de selectividad beneficiosa y/o mayor eficacia y/o mejores perfiles de seguridad (tales como efectos secundarios reducidos) y/o propiedades farmacocinéticas mejoradas. Algunos de los compuestos preferidos pueden mostrar selectividad para EGFR WT o sobre otros receptores. Dichos compuestos pueden ser útiles para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o afección asociada con la activación de EGFR T790M, incluidos cáncer de pulmón microcítico o no microcítico o cáncer de próstata o cabeza y cuello o cáncer de mama o cáncer colorrectal o afecciones relacionadas con cáncer.

Parte experimental

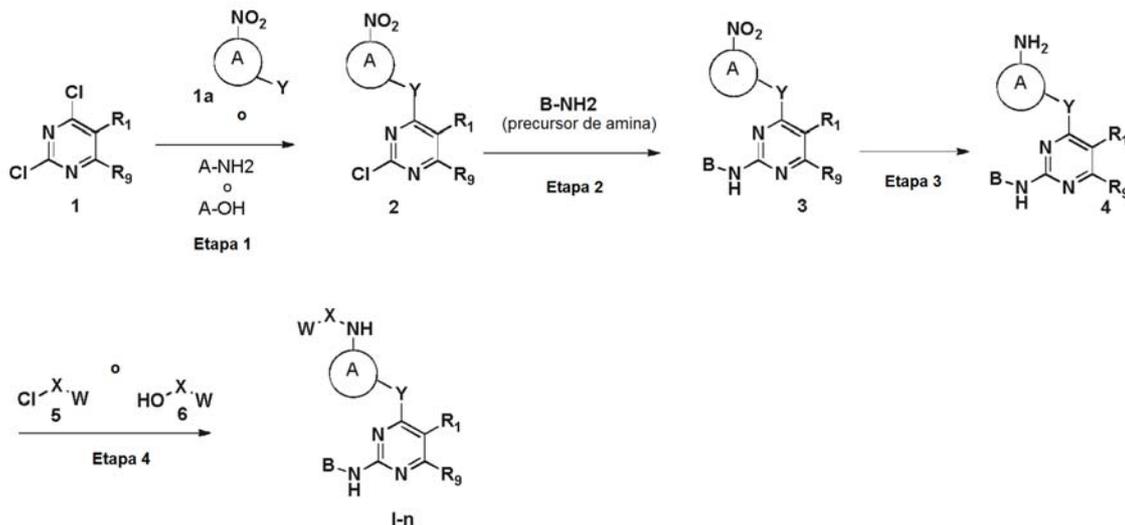
Los rendimientos indicados en el presente documento se refieren a productos purificados (a menos que se especifique lo contrario) y no están optimizados. La TLC analítica se realizó en placas de aluminio reforzadas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck. Los compuestos se visualizaron mediante luz UV y/o se tiñeron con yodo, permanganato potásico o solución de nihidrina. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 M) o cromatografía ultrarrápida. Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-400 MHz con una sonda BBO (observación de banda ancha) y BBFO (observación de flúor de banda ancha). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo por referencia a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los patrones de división se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete) y s a (singlete ancho). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios (Hz). Los análisis de CL-EM se realizaron en una columna Acquity BEH C-18 (2,10 x 100 mm, 1,70 μ m) o en una columna Acquity HSS-T3 (2,10 x 100 mm, 1,80 μ m) usando la técnica de ionización por electronebulización (IEN).

Puede hacerse referencia a los siguientes disolventes, reactivos o terminología científica mediante sus abreviaturas:

TLC	Cromatografía de capa fina
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
THF	Tetrahidrofurano
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
IPA	Alcohol isopropílico
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -Butanol
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
TEA/Et ₃ N	Trietilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIPEA	Diisopropiletilamina (base de Hunig)
Mel	Yoduro de metilo
NBS	N-Bromosuccinimida
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
TFA	Ácido trifluoroacético
PTSA	Ácido p-toluenosulfónico
AcOH	Ácido acético
T3P	Solución de anhídrido 1-propanofosfónico
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Cat	Catalítico
ml	mililitros
mmol	milimoles
h	hora u horas
min	minuto o minutos
g	gramos
mg	miligramos
μ l	microlitros
equiv.	Equivalentes

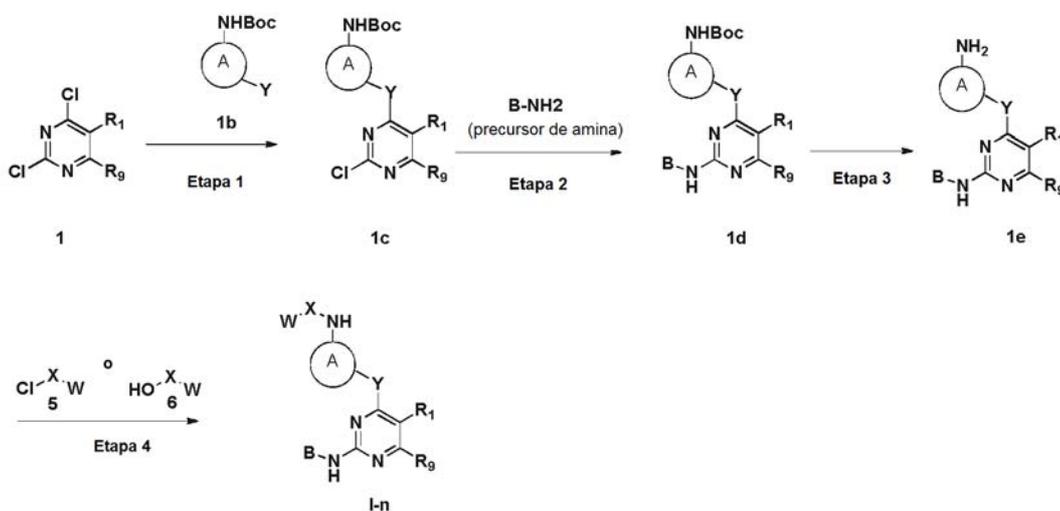
ta o TA Temperatura de la habitación, ambiente, aproximadamente 27 °C
 EM Espectrometría de masas

Esquema sintético general 1



5 El derivado de 2,4-dicloropirimidina 1 se hizo reaccionar con una diversidad de aminas y alcoholes en presencia de una base, tal como DIPEA o K_2CO_3 , y un disolvente orgánico, tal como DMF, DMA, IPA, *n*-BuOH, MeOH, EtOH a entre -50 °C y 140 °C, para obtener el compuesto 2. Después, el compuesto 2 se hizo reaccionar con una diversidad de aminas (B-NH₂) usando un catalizador de ácido, tal como TFA o PTSA, o de base, tal como DIPEA, K_2CO_3 o condiciones de Buchwald o sin catalizador, en presencia de un disolvente orgánico, tal como IPA, DMF, 2-butanol o 1,4-dioxano a una temperatura entre ta y reflujo para producir el compuesto 3. El grupo nitro del compuesto 3 se redujo usando una diversidad de agentes de reducción, tales como Zn/NH₄Cl, Fe/NH₄Cl, Fe/AcOH, SnCl₂, ditionito de sodio, Pd/C/H₂, Ni Raney, hidrógeno (atmosférico) en un disolvente orgánico, tal como MeOH o EtOH o IPA para obtener el compuesto 4. Después, el compuesto 4 se hizo reaccionar con diferentes cloruros de ácidos 5, tales como cloruro de acilo en presencia de base, tal como DIPEA, TEA, DMAP y utilizando disolventes, tales como DCM, THF, DMF, preferiblemente TEA y THF o DCM para obtener I-n. En algunos ejemplos, el compuesto 4 se hizo reaccionar con el cloruro de ácido 5 sin base en presencia de un disolvente orgánico, tal como DCM para obtener I-n. En otro método de obtención de I-n, el compuesto 4 se trató con diferentes ácidos 6 en presencia de diferentes reactivos de acoplamiento, tales como T3P o HOBt, y una base, tal como TEA y un disolvente orgánico, tal como DCM o THF, para obtener I-n.

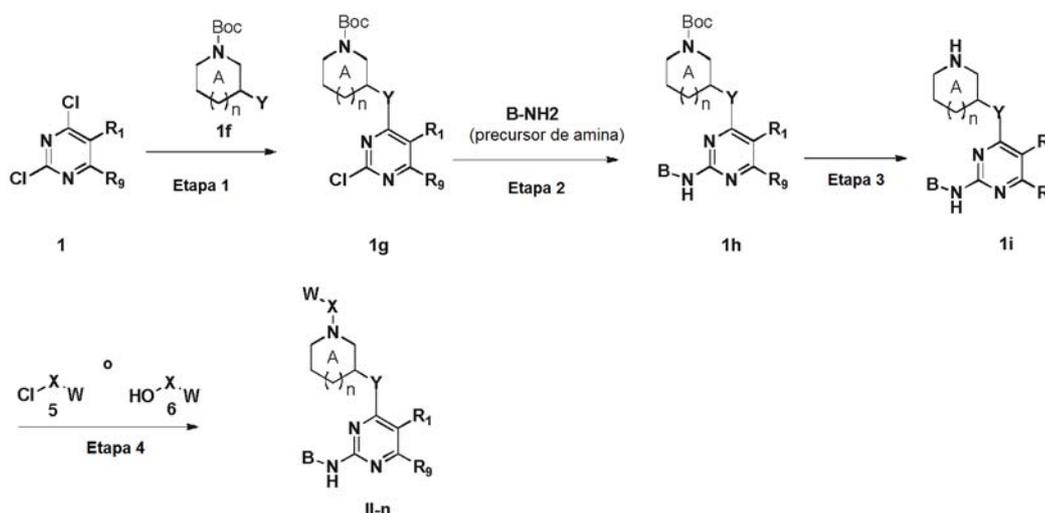
Esquema sintético general 1A



25 El derivado de 2,4-dicloropirimidina 1 se hizo reaccionar con una diversidad de aminas y alcoholes (1b) en presencia de una base, tal como DIPEA o K_2CO_3 , y un disolvente orgánico, tal como DMF, DMA, IPA, *n*-BuOH, MeOH, EtOH a

entre -50 °C y 140 °C, para obtener el compuesto 1c. Después, el compuesto 1c se hizo reaccionar con una diversidad de aminas (B-NH₂) usando un catalizador de ácido, tal como TFA o PTSA, o de base, tal como DIPEA, K₂CO₃ o condiciones de Buchwald o sin catalizador, en presencia de un disolvente orgánico, tal como IPA, DMF, 2-butanol o 1,4-dioxano a una temperatura entre ta y reflujo para producir el compuesto 1d. La desprotección de Boc de 1d se realizó usando una diversidad de ácidos, tales como HCl, TFA, PCl₅, POCl₃, preferiblemente HCl o TFA, en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente MeOH, EtOH, IPA o DCM, EDC a entre 0 °C y ta para obtener el compuesto 1e. En algunos ejemplos de la divulgación, se hicieron coincidir las reacciones de la etapa 2 y la etapa 3 para obtener 1e. Después, el intermedio le se hizo reaccionar con diferentes cloruros de ácidos, tales como cloruro de acrilóilo, en presencia de una base, tales como DIPEA, TEA, DMAP y utilizando disolventes, tales como DCM, THF, DMF, preferiblemente TEA y THF o DCM para obtener I-n. En algunos ejemplos, el compuesto 1e se hizo reaccionar con el cloruro de ácido 5 sin base en presencia de un disolvente orgánico, tal como DCM para obtener I-n. En otro método de obtención de I-n, el compuesto 1e se trató con diferentes ácidos 6 en presencia de diferentes reactivos de acoplamiento, tales como T3P o HOBt, y una base, tal como TEA y un disolvente orgánico, tal como DCM o THF, para obtener I-n. En unos pocos ejemplos de I-n, los estereoisómeros de I-n se separaron mediante cromatografía en columna quiral para obtener isómeros puros.

Esquema sintético general 1B



El derivado de 2,4-dicloropirimidina 1 se hizo reaccionar con una diversidad de aminas y alcoholes (1f) en presencia de una base, tal como DIPEA o K₂CO₃, y un disolvente orgánico, tal como DMF, DMA, IPA, n-BuOH, MeOH, EtOH a entre -50 °C y 140 °C, para obtener el compuesto 1g. Después, el compuesto 1g se hizo reaccionar con una diversidad de aminas (B-NH₂) usando un catalizador de ácido, tal como TFA o PTSA, o de base, tal como DIPEA, K₂CO₃ o condiciones de Buchwald o sin catalizador, en presencia de un disolvente orgánico, tal como IPA, DMF, 2-butanol o 1,4-dioxano a una temperatura entre ta y reflujo para producir el compuesto 1h. La desprotección de Boc de 1h se realizó usando una diversidad de ácidos, tales como HCl, TFA, PCl₅, POCl₃, preferiblemente HCl o TFA, en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente MeOH, EtOH, IPA o DCM, EDC a entre 0 °C y ta para obtener el compuesto 1i. En algunos ejemplos de la divulgación, se hicieron coincidir las reacciones de la etapa 2 y la etapa 3 para obtener 1i. Después, el intermedio 1i se hizo reaccionar con diferentes cloruros de ácidos, tales como cloruro de acrilóilo, en presencia de una base, tales como DIPEA, TEA, DMAP y utilizando disolventes, tales como DCM, THF, DMF preferiblemente TEA y THF o DCM para obtener II-n. En algunos ejemplos, el compuesto 1i se hizo reaccionar con el cloruro de ácido 5 sin base en presencia de un disolvente orgánico, tal como DCM para obtener II-n. En otro método de obtención de II-n, el compuesto 1i se trató con diferentes ácidos 6 en presencia de diferentes reactivos de acoplamiento, tales como T3P o HOBt, y una base, tal como TEA y un disolvente orgánico, tal como DCM o THF, para obtener II-n. En unos pocos ejemplos de II-n, los estereoisómeros de II-n se separaron mediante cromatografía en columna quiral para obtener isómeros puros.

Un compuesto resultante de la invención puede convertirse en otro compuesto de la invención por métodos análogos a métodos conocidos. Por ejemplo: un compuesto resultante de Fórmula I-n y II-n como se describe en el esquema sintético general 1, 1A y 1B puede convertirse en una sal o solvato del mismo; el estado de oxidación de un átomo de un anillo heterocíclico puede aumentarse o disminuirse mediante oxidación o reducción usando métodos conocidos.

Aunque la mayoría de los precursores de amina (B-NH₂) y de ácido (5/6) se sintetizaron mediante procedimientos mencionados más adelante, algunos de ellos, para los que no se menciona el procedimiento de síntesis, se adquirieron comercialmente.

Método general A

5 A una solución agitada de derivado de cloropirimidina (1,0 equiv.), en DMF (~0,5 ml/mmol), se cargaron la amina correspondiente (1,0 equiv.) y DIPEA (2-3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a entre 70 °C y 140 °C durante 1-16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 veces). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener el producto deseado 2 con rendimientos entre moderados y excelentes.

Método general B

10 A una solución agitada de derivado de cloropirimidina (1,0 equiv.) en *n*-BuOH (~5 ml/mmol), se cargaron la amina correspondiente (1,0 equiv.) y DIPEA (2-3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2-16 h. Después, el disolvente se evaporó y el material en bruto obtenido de este modo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 0-50 %-hexano como eluyente para obtener el producto deseado 2 con rendimientos entre moderados y excelentes.

15 Método general C

20 A una solución agitada de derivado de cloropirimidina (1,0 equiv.), en IPA (~5 ml/mmol), se cargaron la amina correspondiente (1,0 equiv.) y DIPEA (2-3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80-110 °C durante 4-16 h. Después, el disolvente se evaporó y el material en bruto obtenido de este modo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 0-50 %-hexano como eluyente para obtener el producto deseado 2 con rendimientos entre moderados y excelentes.

Método general D

25 A una solución del intermedio preparado por el método general A al método general C (1,0 equiv.) en IPA (~4 ml/ml) se añadieron los precursores de amina correspondientes (1,0 equiv.), seguido de la adición de TFA (pocas gotas, catalítico). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80-100 °C durante 2-16 h. El sólido precipitado de este modo se filtró en la mayoría de los casos y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %-DCM) o HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado 3 con rendimientos de moderados a buenos.

30

Método general E

35 A una solución del intermedio preparado por el método general A al método general C (1,0 equiv.) en *n*-butanol o 2-butanol (~4 ml/mmol) se añadieron los precursores de amina correspondientes (1,0 equiv.), seguido de la adición de TFA (pocas gotas, catalítico). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80-120 °C durante 2-16 h. El sólido precipitado de este modo se filtró en la mayoría de los casos y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %-DCM) o HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado 3 con rendimientos de moderados a buenos.

40 Método general F

45 Una solución del intermedio preparado por el método general A al método general C (1,0 equiv.), los precursores de amina correspondientes (1,0 equiv.) y ácido *p*-toluenosulfónico (10 %mol, catalítico) se calentaron en 1,4-dioxano (~4 ml/ml) a 100 °C durante 14 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto obtenido de este modo se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando acetona al 70 % en DCM como eluyente) para obtener el producto deseado 3 con buenos rendimientos.

Método general G

50 Una solución del intermedio preparado por el método general A al método general C (1,0 equiv.), el precursor de amina correspondiente (1,10 equiv.) y fosfato potásico (2,0 equiv.) se suspendieron en tolueno (10 ml/mmol) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 %mol) y XanthPhos (30 %mol) y se purgaron con argón durante 5 min más. El vial se cerró y la mezcla se calentó a 80-120 °C durante 1-16 h. Después, la mezcla se enfrió a ta, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó triturando con una mezcla de Et_2O -MeOH o se purificó por cromatografía ultrarrápida. En algunos ejemplos, se usó un catalizador diferente y la reacción se realizó de un modo similar para obtener el producto 3.

55

60 Método general H

65 Se cargó níquel Raney (0,10 g) en una solución agitada del intermedio de nitro 3 (0,26 mmol) en MeOH (10 ml) y se hidrogenó a presión atmosférica durante 2 h-12 h. El catalizador se retiró por filtración pasando la mezcla a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para obtener el producto deseado 4 con rendimientos de buenos a excelentes.

Método general I

5 A una solución del intermedio de nitro 3 (1,0 equiv.) en ácido acético (10-20 ml/mmol), se añadió polvo de hierro (10 equiv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico al filtrado combinado hasta que el pH del sistema aumentó a 8. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener el producto deseado 4 con buenos rendimientos.

10 Método general J

15 Una solución de amina 4 (1,0 equiv.) en DCM (~15 ml/0,5 mmol para 4) (en algunos casos se usó THF o una mezcla de DCM y THF o DMA por una mejor solubilidad de los materiales de partida) se enfrió a entre 0 y -60 °C, se añadió trietilamina (de 1,0 a 2,0 equiv.) y se agitó durante 10 min, seguido de la adición del cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo correspondiente (de 1,0 a 2,0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5-6 h a entre 0 °C y -60 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo a ~0-50 °C, seguido de una solución de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM (100 ml), la capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó para obtener un producto puro. En algunos ejemplos, la
20 reacción se realizó sin base, haciendo reaccionar 4 y cloruro de ácido en DCM o DMA o THF a entre 0 °C y -20 °C para obtener el producto deseado I-n.

Método general K

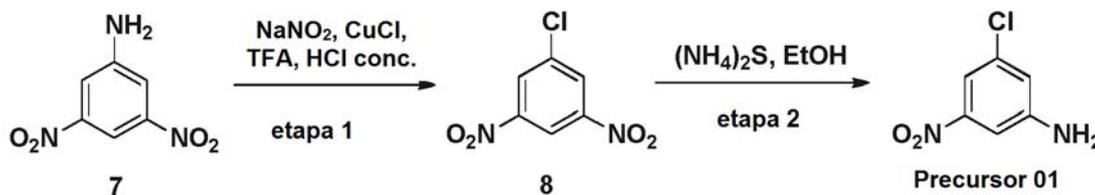
25 La amina 4, (1,0 equiv.) y el ácido carboxílico correspondiente (o su sal en unos pocos casos) (de 1,0 a 2,0 equiv.) se suspendieron en diclorometano (~15 ml/mmol) (en algunos casos se usó una mezcla de DCM y THF o THF), se añadió trietilamina (de 2,0 a 3,0 equiv.) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota T₃P (de 1,0 a 2,0 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 3-16 h. La finalización de la reacción se controló por TLC. La reacción se repartió entre metanol al 5 % en diclorometano y una solución saturada de bicarbonato, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro,
30 se filtró y se concentró, y el residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto puro I-n.

Método general L

35 A una solución agitada de derivado de cloropirimidina (1,0 equiv.), en DMF (~5 ml/mmol), se cargaron el nitro fenol correspondiente (1,0 equiv.) y K₂CO₃ (2-3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a entre 80 °C y 100 °C durante 2-16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en agua enfriada. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el producto deseado con rendimientos entre moderados y excelentes. En algunos casos, se extrajo producto en bruto con un disolvente orgánico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener
40 el producto puro 2.

Síntesis de aminas intermedia [A-NH₂ y B-NH₂] y precursores de ácidos usados en la preparación de los ejemplos I-n y II-2:

45 Esquema 2: Síntesis de 3-cloro-5-nitroanilina (Precursor 01)



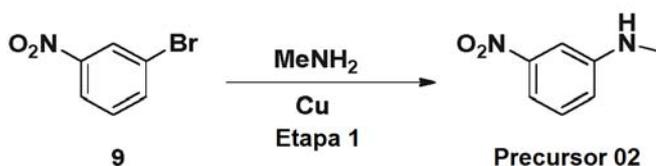
Síntesis de 1-cloro-3,5-dinitrobenzene (8):

50 A una solución agitada de 3,5-dinitroanilina 7 (5,00 g, 27 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml), se añadió nitrito sódico (3,80 g, 55 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se disolvió cloruro de cobre (I) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla anterior. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato
55 sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes se evaporaron para obtener un producto en bruto. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando una columna SNAP de 80 g y acetato de etilo al 12 % en hexano como eluyente) dio el 1-cloro-3,5-dinitrobenzene 8 con un rendimiento del 69 % en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,97 (s, 1H), 8,56 (s, 2H).

Síntesis de 3-cloro-5-nitroanilina (Precursor 01)

5 A una solución agitada de 1-cloro-3,5-dinitrobenceno 8 (3,80 g, 19 mmol) en etanol (60 ml) se añadió sulfuro de amonio (solución acuosa al 20 %, 20 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes se evaporaron para obtener un material en bruto, la purificación del mismo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando una columna SNAP de 40 g y acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente) proporcionó el precursor de 3-cloro-5-nitroanilina 01 con un rendimiento del 28 % en forma de un sólido de color naranja. EM: 171,02 (M+H)⁺.

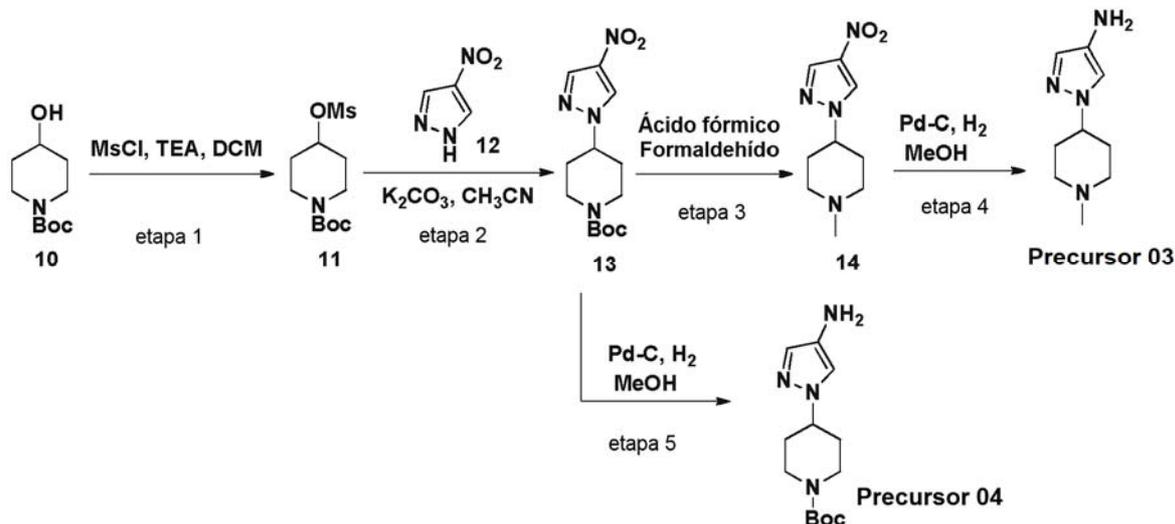
Esquema 3: Síntesis de N-metil-3-nitroanilina (Precursor 02)



15

Síntesis de N-metil-3-nitroanilina (Precursor 02):

20 A una suspensión agitada de 1-bromo-3-nitrobenzene 9 (5,0 g, 24,75 mmol) y metilamina (3,8 g, 3123,7 mmol) en agua (7,0 ml), se cargó polvo de cobre (0,079 g, 1,23 mmol) y se puso a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el precursor de N-metil-3-nitroanilina 02: (3,1 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,32-7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 2,73 (d, 3H). EM: 153,10 (M+H)⁺.

Esquema 4: Síntesis de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 03) y 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Precursor 04)30 Síntesis de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11)

35 Se recogió 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 10 (39,0 g, 193 mmol) en DCM (400 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron secuencialmente cloruro de metanosulfonilo (28,7 g, 250,0 mmol) y Et₃N (81 ml, 581,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada NaHCO₃ (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó adicionalmente con n-pentano para proporcionar 11 en forma de un sólido de color blanquecino (54,0 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85-4,88 (m, 1H), 3,67-3,70 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,93-1,94 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

40

Síntesis de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13)

Se recogió 4-((metilsulfonyl)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 11 (54,0 g, 193,0 mmol) en CH₃CN (400 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l en una atmósfera de N₂. A esto se añadieron secuencialmente 4-nitro-1H-pirazol 12 (21,8 g, 193,0 mmol) y K₂CO₃ (86,7 g, 579,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 25 %-hexano como eluyente para proporcionar 13 en forma de un sólido de color blanco (27,0 g, rendimiento del 47 %). CL-EM: 355,15 (M+H)⁺; 92 % (pureza).

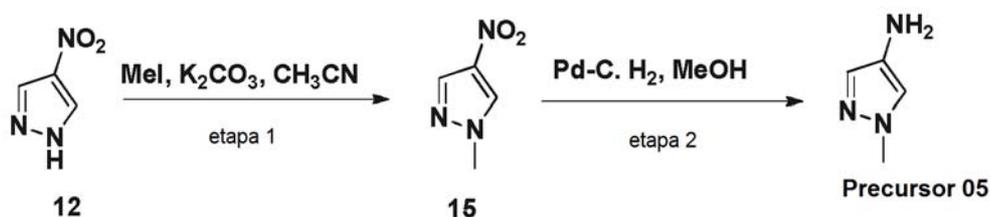
Síntesis de 1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (14)

Se recogió 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 13 (27,0 g, 91,1 mmol) en H₂O (250 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, seguido de la adición secuencial de ácido fórmico (41,9 g, 911,0 mmol) y formaldehído (13,7 g, 455,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃ hasta que el pH de la solución se hizo ~9 y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó adicionalmente con n-pentano para proporcionar 14 en forma de un sólido de color blanquecino (16,0 g, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,95-2,14 (m, 5H).

Síntesis de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 03)

Un matraz Parr se cargó con 1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina 14 (16,0 g, 41,0 mmol) y etanol (400 ml), seguido de la adición de Pd-C (40 % p/p, 6,40 g). El matraz se evacuó al vacío y después se purgó con hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,21 MPa (30 psi)). La reacción se controló por TLC. Después, se filtró a través de un embudo sinterizado con una capa de celite, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar el precursor 03 en forma de un sólido de color rosa (11,0 g, rendimiento del 80 %) que se recogió como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,83-3,89 (m, 3H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 4H). De forma análoga, se preparó 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Precursor 04) a partir de 13 usando la condición de reducción de grupo nitro descrita anteriormente. EM: 167,10 (M+H)⁺.

Esquema 5: Síntesis de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (Precursor 05)



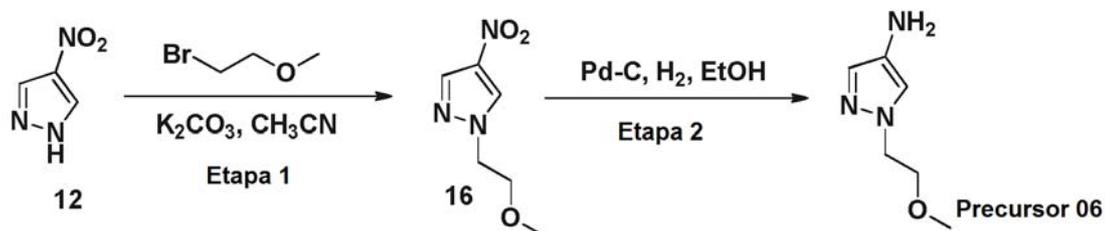
Síntesis de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (15)

Se recogió 4-nitro-1H-pirazol 12 (10,0 g, 88,4 mmol) en CH₃CN (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml en una atmósfera de N₂. En este, se añadieron secuencialmente yodometano (18,8 g, 132,0 mmol) y K₂CO₃ (30,5 g, 221,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 g) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó adicionalmente con n-pentano para proporcionar 15 en forma de un sólido de color amarillo claro (10,8 g, rendimiento del 96 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (Precursor 05)

Un matraz Parr se cargó con 1-metil-4-nitro-1H-pirazol 15 (5,3 g, 41,0 mmol) y metanol (70 ml), seguido de la adición de Pd-C (50 % p/p, 2,70 g). El matraz se evacuó al vacío y después se purgó con hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,21 MPa (30 psi)). La reacción se controló por TLC. Después, se filtró a través de un embudo sinterizado con una capa de celite, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar el precursor-05 en forma de un sólido gomoso de color pardo (4,0 g, rendimiento del 99 %), que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,87 (s a, 2H).

Esquema 6: Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 06)



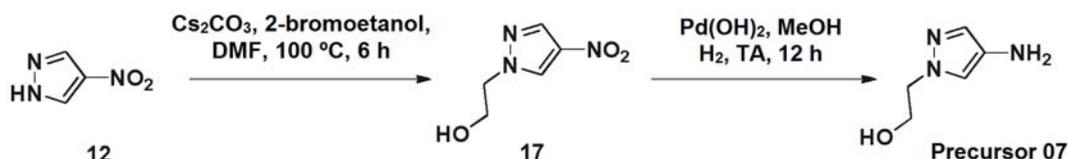
5 Síntesis de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol (16)

A una solución de 4-nitro-1H-pirazol 12 (1,70 g, 15,03 mmol) en CH₃CN (50 ml) se añadió K₂CO₃ (3,11 g, 22,53 mmol), seguido de la adición de 1-bromo-2-metoxietano (2,5 g, 18,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), el disolvente se evaporó, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2,50 g (rendimiento del 97 %) del compuesto del título 16 en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,36-4,33 (t, 2H), 3,77-3,72 (t, 2H), 3,23 (s, 3H). EM: 172,11 (M+H)⁺.

15 Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 06)

Un matraz Parr se cargó con 1-(2-Metoxi-etil)-4-nitro-1H-pirazol 16 (2,5 g, 14,60 mmol) en EtOH (250 ml), seguido de la adición de Pd-C (20 % p/p, 0,50 g). El matraz se evacuó al vacío y después se purgó con hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la solución se filtró a través de un embudo sinterizado con una capa de celite, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar el precursor 06 (2,0 g, rendimiento del 97 %), que se recogió como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,19-4,17 (t, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,67-3,64 (t, 2H), 3,21 (s, 3H). EM: 142,11 (M+H)⁺.

25 Esquema 7: Síntesis de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etanol (Precursor 07)



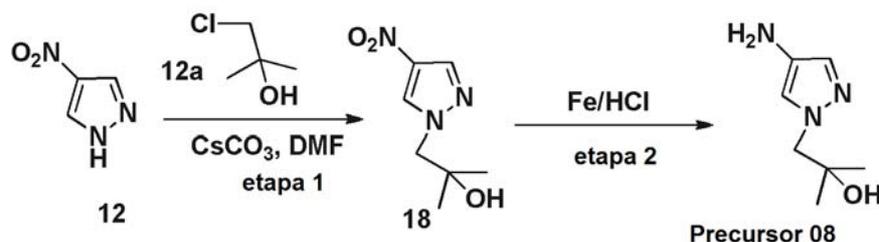
30 Síntesis de 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol (17)

Una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol 12 (10,0 g, 88,4 mmol), 2-bromo etanol (12,0 g, 97,3 mmol) y carbonato de cesio (43,0 g, 132,6 mmol) en DMF (130 ml) se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de la finalización de la reacción (control por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol 17 (6,0 g, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,81 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,99 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,76-3,78 (m, 2H).

40 Síntesis de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etanol (Precursor 07)

A una solución agitada de 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol 17 (2,0 g, 1,23 mmol) en EtOH (25 ml), se añadieron 0,40 g de Pd(OH)₂ y después la reacción se agitó en una atmósfera de gas de H₂ durante 14 h. Después de la finalización de la reacción (control por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH, se concentró el disolvente y el compuesto en bruto se purificó triturando con éter y pentano para dar el precursor de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etanol 07 en forma de un sólido de color pardo (1,30 g, rendimiento del 81 %). EM: 128,07 (M+H)⁺.

Esquema 8: Síntesis del (Precursor 08)



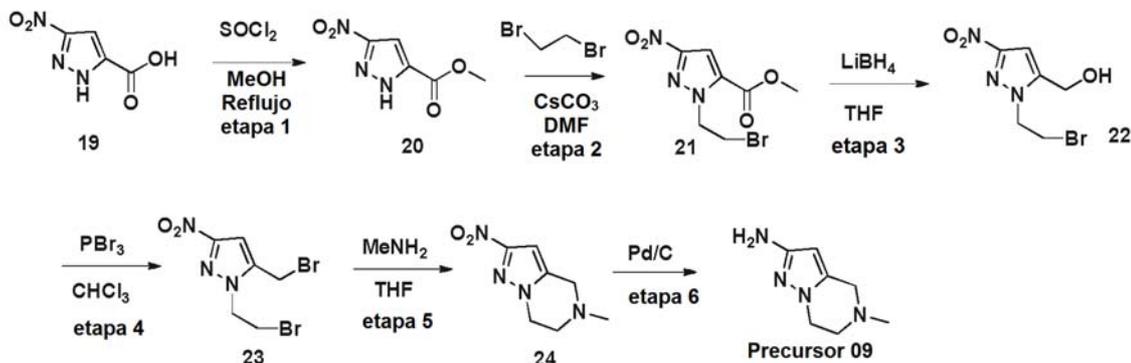
Síntesis de 2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (18)

- 5 A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol 12 (5,0 g, 44,0 mmol) y 1-cloro-2-metilpropan-2-ol 12a (9,5 g, 88,0 mmol) en DMF (60 ml), se cargó carbonato de cesio (26 g, 88,0 mmol) a temperatura ambiente. Los contenidos de la reacción se calentaron a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol 18 (5,2 g, rendimiento del 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,6 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

Síntesis de 1-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Precursor 08):

- 15 Se activó hierro (29,0 g, 54,0 mmol) con una solución catalítica de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 0,7 ml, 2,7 mmol) y se diluyó con una mezcla de etanol-diclorometano (1:1, 50 ml). La mezcla de reacción se cargó con 2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol 18 (5,0 g, 27,0 mmol) y se puso en agitación a temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con una solución de carbonato sódico y diclorometano (1;1, 50 ml). La mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite. El filtrado se repartió. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el precursor 08 (2,7 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color negro. EM: 156,11 (M+H)⁺.

Esquema 9: Síntesis de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (Precursor 09)



Síntesis de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (20)

- 30 A una solución agitada de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico 19 (2,0 g, 11,69 mmol) en metanol (50 ml), se cargó cloruro de tionilo (2,07 g, 17,54 mmol) a 0 °C, en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH 9. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo 20 (1,5 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. EM: 171,03 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (21)

- 40 A una solución agitada de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato 20 (1,5 g, 0,87 mmol) en DMF (50 ml), se cargó en porciones carbonato de cesio (5,7 g, 1,75 mmol) y después 1,2-dibromoetano (2,4 ml, 1,31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua (2 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo 21 (2,0 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. EM: 276,97 (M+H)⁺.

Síntesis de (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (22)

A una solución agitada de 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo 21 (1,5 g, 0,54 mmol), en THF seco (60 ml), se cargó en porciones borohidruro de litio (0,12 g, 0,54 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en las mismas condiciones durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il) metanol 22 (1,30 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color pardo. EM: 248,97 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (23)

A una suspensión agitada de (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il) metanol 22 (1,30 g, 0,52 mmol) en cloroformo (50 ml), se cargó tribromuro de fósforo (2,1 g, 0,78 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH 9. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 23 (1,30 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,20 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,71 (t, 2H), 3,93 (t, 2H).

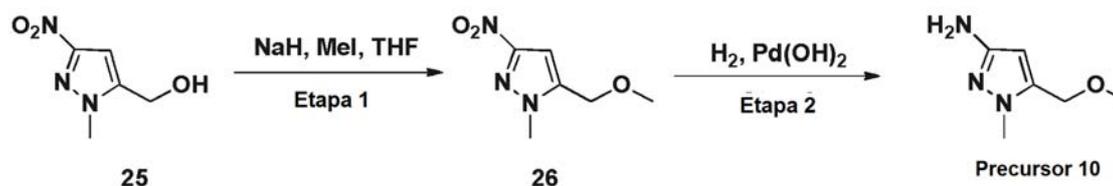
Síntesis de 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (24)

A una suspensión agitada de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 23 (1,30 g, 0,42 mmol) en THF seco, se cargó metilamina en THF (2 M, 14,5 ml, 2,93 mmol) a 0 °C. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se evaporó y se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH 9. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 24 (0,70 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,84 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,39 (s, 3H).

Síntesis de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (Precursor 09)

A una solución agitada de 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 24 (0,50 g, 0,27 mmol) en etanol (50 ml), se cargó paladio-carbono (0,15 g) y se agitó en una atmósfera de presión de hidrógeno (1 atm) durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para obtener el precursor de 5-metil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 09 (0,45 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,15 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,31 (s, 3H). EM: 153,11 (M+H)⁺.

Esquema 10: Síntesis de 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (Precursor 10)



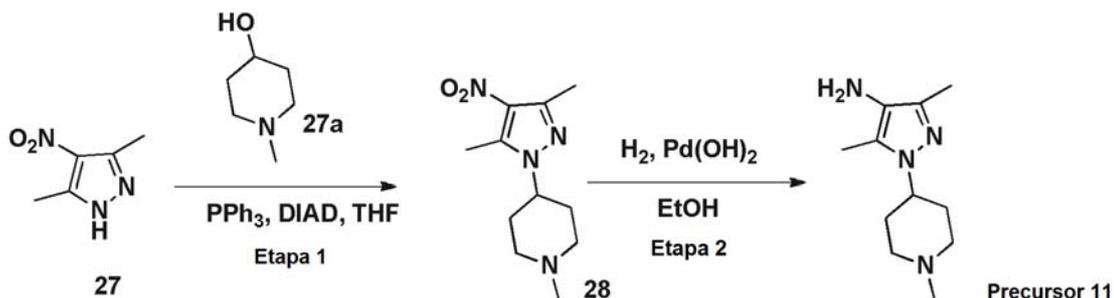
Síntesis de 5-(metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (26)

A una solución agitada de (1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 25 (1,0 g, 6,36 mmol) en THF (10 ml), se cargó hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,38 g, 9,55 mmol) a 0 °C, en porciones. Después de 10 minutos, se cargó yoduro de metilo (0,6 ml, 9,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 5-(metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol 26 (0,80 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,07 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

Síntesis de 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (Precursor 10)

A una solución agitada de 5-(metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol 26 (0,70 g, 4,09 mmol) en metanol (50 ml), se cargó hidróxido de paladio (0,04 g) y se agitó en una atmósfera de presión de hidrógeno (1 atm) durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para obtener el precursor 10 (0,53 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. EM: 142,09 (M+H)⁺.

Esquema 11: Síntesis de 3,5-dimetil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 11)



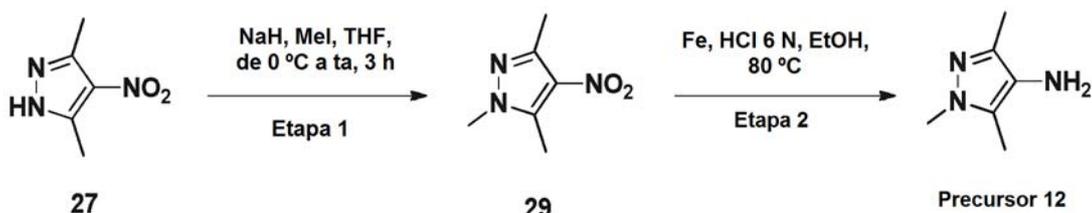
Síntesis de 4-(3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidina (28):

- 5 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,60 g, 12,75 mmol) a una solución enfriada de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol 27 (1,5 g, 10,63 mmol), trifenilfosfina (3,60 g, 13,82 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ol 27a (1,2 g, 10,63 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos en las mismas condiciones y durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre diclorometano (200 ml) y HCl acuoso (1 M, 50 ml). La fase orgánica se separó y después se lavó con HCl acuoso (1 M, 2 x 25 ml). Las fases acuosas combinadas se hicieron básicas mediante la adición de una solución al 40 % de NaOH y después se extrajeron con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 10 %-DCM) para proporcionar 28 en forma de un sólido pegajoso de color pardo (2,0 g, rendimiento del 80 %). EM: 239,14 (M+H)⁺.

- 15 Síntesis de 3,5-dimetil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 11)

A una solución de 4-(3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidina 28 (1,80 g, 18,06 mmol) en EtOH se añadió hidróxido de paladio al 10 % (0,36 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en una atmósfera de presión de gas de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el precursor 11 en forma de un sólido de color pardo oscuro (1,2 g, rendimiento del 80 %). EM: 209,14 (M+H)⁺.

Esquema 12: Síntesis de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina (Precursor 12)



25

Síntesis de 1,3,5-trimetil-4-nitro-1H-pirazol (29)

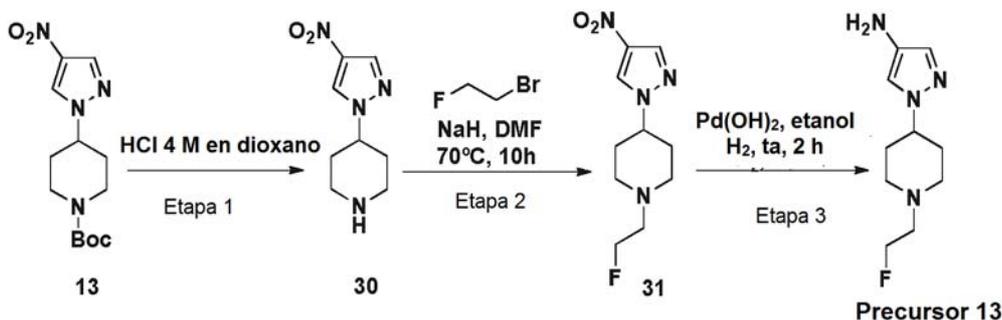
- 30 A una solución agitada de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol 27 (2,0 g, 1,41 mmol) en THF (20 ml), se cargó hidruro sódico (0,4 g, 60 % en aceite mineral, 2,82 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se cargó yodometano (0,87 ml, 1,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener 1,3,5-trimetil-4-nitro-1H-pirazol 29 (2,1 g, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,77 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

- 35 Síntesis de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina (Precursor 12)

A una solución de 1,3,5-trimetil-4-nitro-1H-pirazol 29 (2,1 g, 1,35 mmol) en EtOH (30 ml), se cargaron polvo de hierro (14,85 g, 27 mmol) y HCl en agua (6 N, 0,23 ml, 0,67 mmol) y se sometieron a reflujo durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla en bruto se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 N) y se extrajo con MeOH al 10 %-DCM (10 %, 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener el precursor 12 en forma de un sólido de color beige (1,68 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,50 (s, 3H), 3,27 (s a, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

45

Esquema 13: Síntesis de 1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 13)



Síntesis de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (30)

- 5 A una suspensión agitada de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 13 (0,8 g, 2,7 mmol) en diclorometano (10,0 ml), se cargó dioxano 4 M en HCl y se puso a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH 9. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para obtener 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina 30 (0,45 g, rendimiento del 85 %).
 10 EM: 197,06 (M+H)⁺.

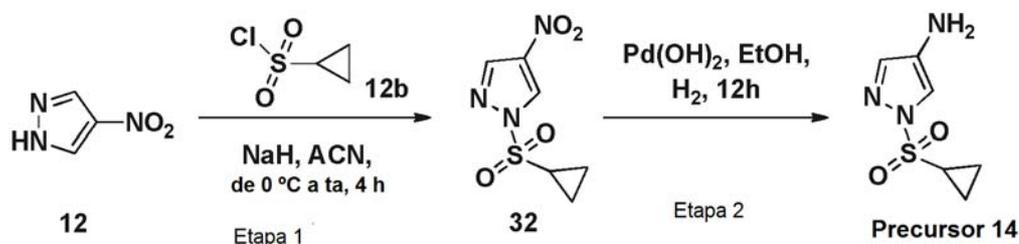
Síntesis de 1-(2-fluoroetil)-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (31)

- 15 A una solución agitada, enfriada con hielo de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina 30 (0,4 g, 2,04 mmol) en DMF (15 ml), se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,15 g, 3,06 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de 1-bromo-2-fluoroetano y después se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 10 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua, el compuesto se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 70 %-hexano, para obtener 1-(2-fluoroetil)-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina 31 (0,280 g, rendimiento del 57 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,12-4,14 (m, 1H), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,79 (t, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H). EM: 243,12 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 13)

- 25 A una solución agitada de 1-(2-fluoroetil)-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina 31 (0,25 g, 1 mmol) en etanol (10 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,025 g, 10 %p/p) y la mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 h. Después de completarse la reacción, el $\text{Pd}(\text{OH})_2$ se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se retiró por destilación. El producto en bruto se purificó por lavando con éter dietílico al 50 %/pentano para obtener, el precursor 1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina 13 en forma de un sólido de color rojo ladrillo (0,17 g, rendimiento del 77 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,12-4,14 (m, 1H), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,79 (t, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H). EM: 213,12 (M+H)⁺.

Esquema 14: Síntesis de 1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 14)

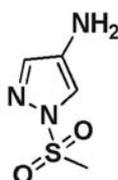


Síntesis de 1-(ciclopropilsulfonil)-4-nitro-1H-pirazol (32)

- 40 A una suspensión agitada de hidruro sódico (0,25 g, 60 % en aceite mineral, 10,5 mmol) en acetonitrilo, se cargó una solución de 4-nitro-1H-pirazol 12 (1,0 g, 7,0 mmol) y cloruro de ciclopropilsulfonilo 12b (0,80 g, 7,0 mmol) en acetonitrilo y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío para dar 1-(ciclopropilsulfonil)-4-nitro-1H-pirazol 32 (1,49 g, rendimiento del 82 %).
 45 RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 1,41-1,24 (m, 5H).

Síntesis de 1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 14)

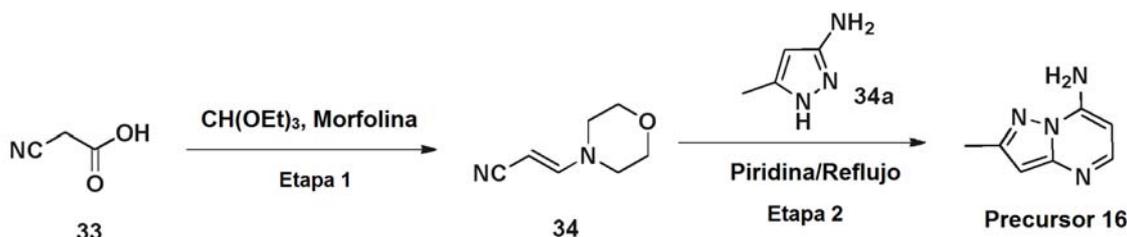
A una solución agitada de 1-(ciclopropilsulfonil)-4-nitro-1H-pirazol 32 (1,0 g, 4,60 mmol) en EtOH (25 ml), se añadieron 0,20 g de Pd(OH)₂ y la reacción se agitó en una atmósfera de gas de H₂ (1 atm) durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El residuo en bruto se trituró con éter para obtener 1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-amina como el precursor 14 en forma de un sólido de color blanquecino (0,79 g, rendimiento del 81 %). EM: 188,04 (M+H)⁺. El precursor 15 se preparó siguiendo un método similar al esquema 14



Precursor 15

EM: 162,03 (M+H)⁺

Esquema 15: Síntesis de 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Precursor 16)



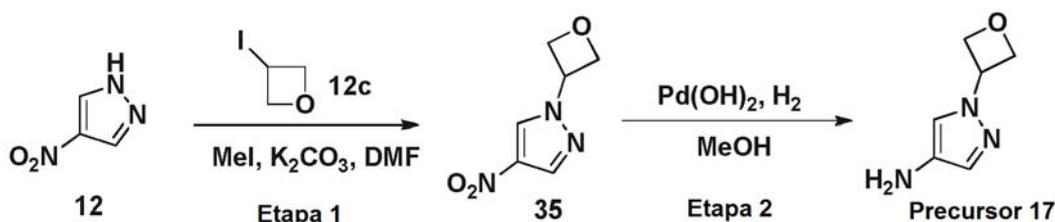
Síntesis de 3-morfolinoacrilonitrilo (34)

La mezcla de ácido cianoacético 33 (10,0 g, 117,6 mmol), morfolina (12,30 g, 117,6 mmol) y ortoformiato de trietilo (17,4 g, 117,6 mmol) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con una solución 1 M de NaOH a pH 10 y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 3-morfolinoacrilonitrilo 34 (11,0 g, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,57 (s a, 4H), 3,17 (s a, 4H). EM: 139 (M+H)⁺.

Síntesis de 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Precursor 16):

A una solución agitada de 3-morfolinoacrilonitrilo 34 (3,0 g, 21,7 mmol) en piridina (15 ml), se cargó 5-metil-1H-pirazol-3-amina 34a (2,1 g, 21,7 mmol) y se sometió a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, tamaño de malla 230-400, MeOH al 5%/DCM) para obtener el precursor de 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina 16 (1,20 g, rendimiento del 37 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H), 7,58 (s a, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 2,38 (s, 3H). EM: 149 (M+H)⁺.

Esquema 16: Síntesis de 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 17)



Síntesis de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (35)

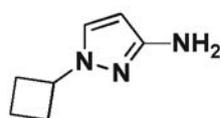
A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol 12 (0,60 g, 5,3 mmol) y 3-yodooxitano 12c (1,10 g, 5,8 mmol) en DMF

(20 ml), se cargó carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida para obtener 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol 35 con un rendimiento del 68 % en forma de un aceite de color pardo oscuro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 4H).

Síntesis de 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina (Precursor 17)

A una solución agitada de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol 2 (0,60 g, 3,6 mmol) en MeOH (50 ml), se cargó hidróxido de paladio (0,60 g) y se agitó en una atmósfera de presión de hidrógeno (1 atm) durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para obtener el precursor de 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina 17 con un rendimiento del 91 % en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,39-5,32 (m, 1H), 4,98-4,79 (m, 4H), 3,90 (s, 2H).

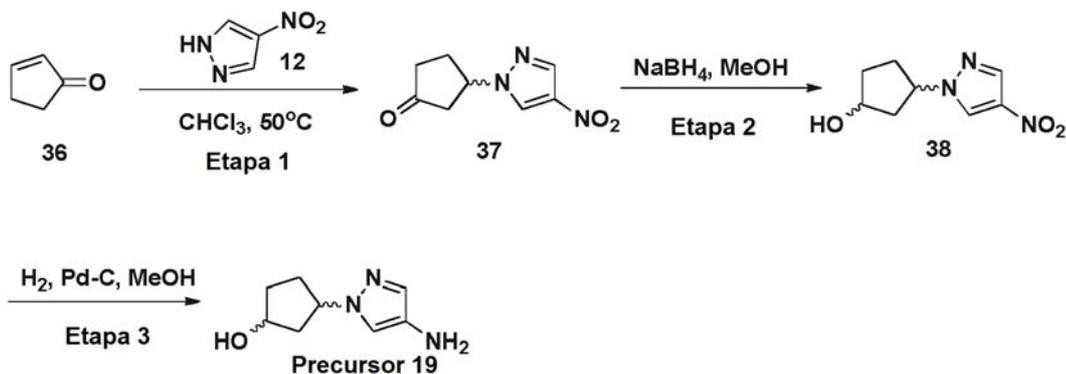
El precursor 18 se preparó siguiendo un procedimiento similar al esquema 16 usando 12 y yodobutano



Precursor 18

EM: 138,20 (M+H)⁺

Esquema 17: Síntesis de 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (Precursor 19)



Síntesis de 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona (37)

Se recogieron ciclopent-2-enona 36 (2,50 g, 30,40 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (5,16 g, 45,7 mmol) en cloroformo (20 ml) y se calentaron a 50 °C durante 24 h. Se añadió agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes se evaporaron para obtener un material en bruto, la purificación del mismo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (malla 100-200, EtOAc al 20 %-hexano) produjo 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona 37 (7,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 4H).

Síntesis de 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (38)

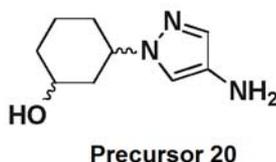
A una solución enfriada (0 °C) de la 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona 37 (6,00 g, 30,6 mmol) en MeOH (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió borohidruro sódico (2,30 g, 61,4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción se interrumpió añadiendo unas pocas gotas de agua enfriada, los disolventes se evaporaron y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (malla 100-200, EtOAc al 25 %-hexano como eluyente) para obtener 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol 38 (4,0 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,90-4,70 (m, 2H), 4,40-4,00 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 2H).

Síntesis de 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (Precursor 19)

A una solución agitada de 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol 38 (1,0 g, 5,07 mmol) en MeOH (20 ml), se cargó

hidróxido de paladio (0,10 g) y se agitó en una atmósfera de presión de hidrógeno (1 atm) durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para obtener el producto deseado de precursor 19 en forma de un sólido pegajoso de color pardo oscuro (0,75 g, rendimiento del 88 %). EM: 168,09 (M+H)⁺.

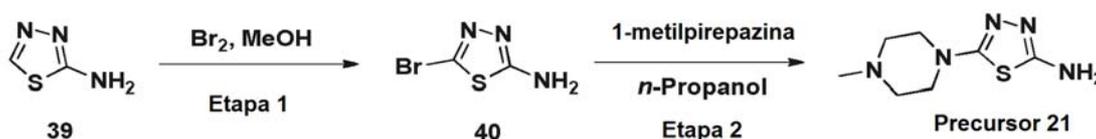
- 5 El precursor 20 se preparó siguiendo un procedimiento similar al esquema 17 usando ciclohex-2-enona y nitropirazol



EM: 182,04 (M+H)⁺.

10

Esquema 18: Síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Precursor 21)



- 15 Síntesis de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (40)

Se disolvió 1,3,4-tiadiazol-2-amina 39 (5,0 g, 49,5 mmol) en MeOH (180 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromo (11,88 g, 74,25 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 6 h. Al consumirse por completo el material de partida, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó para obtener 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina 40 (2,30 g, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color pardo. EM: 179,92 (M+H)⁺.

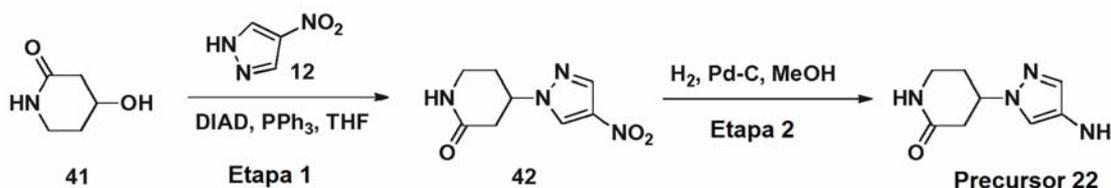
20

Síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Precursor 21)

Se calentaron 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina 40 (2,20 g, 12,29 mmol) y 1-metilpiperazina (2,46 g, 24,6 mmol) en n-propanol (30 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a ta, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el material en bruto obtenido se trituroó con MeOH para obtener 5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina precursor-21 (1,3 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 200,16 (M+H)⁺.

30

Esquema 19: Síntesis de 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona (Precursor 22)



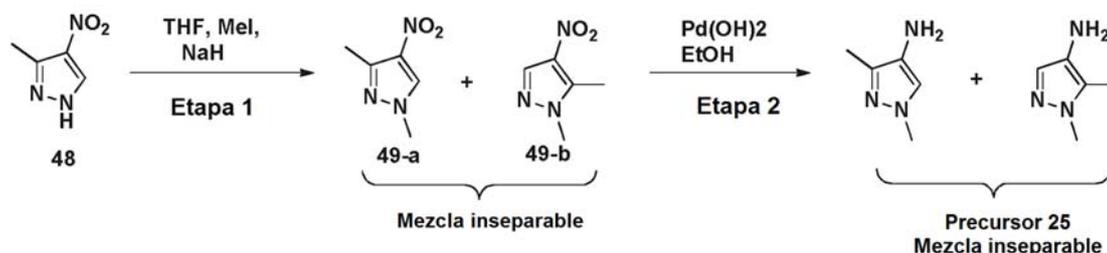
- 35 Síntesis de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona (42)

Una solución de DIAD (5,3 g, 26,4 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de (4-hidroxipiperidin-2-ona 41 (2,20 g, 19,4 mmol), 4-nitro-1H-pirazol (2,0 g, 17,6 mmol) y trifetilfosfina (6,9 g, 26,4 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 °C durante un periodo de 10 min. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener un sólido en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para obtener 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona 42 (1,8 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H).

45

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al mencionado en la etapa 3 del Esquema 17 con un rendimiento del 66 %. EM: 154,0 (M+H)⁺.

5 Esquema 22: Síntesis de una mezcla de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina (Precursor 25)



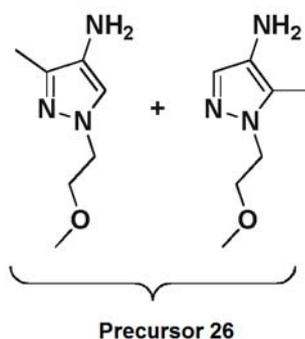
10 Síntesis de una mezcla de 1,3-dimetil-4-nitro-1H-pirazol y 1,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (49-a y 49-b):

10 A una suspensión agitada de hidruro sódico (4,9 g, 60 % en aceite mineral, 20,74 mmol) en THF (100 ml), se cargaron 3-metil-4-nitro-1H-pirazol 48 (10,0 g, 7,8 mmol) y yodometano (21,0 g, 14,7 mmol) a 0 °C. Se desprendió gas de hidrógeno. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para dar una inseparable de 1,3-dimetil-4-nitro-1H-pirazol 49-a y 1,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol 49-b (5,70 g, rendimiento del 78 %) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

20 Síntesis de una mezcla de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina (Precursor 25)

20 A una solución agitada de 49-a y 49-b (5,7 g, 4,04 mmol) en etanol (50 ml), se añadieron 0,8 g de Pd(OH)₂ y después la reacción se agitó en una atmósfera de gas de H₂ durante 14 h. Después de la finalización de la reacción (control por TLC), la solución se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol y el disolvente se concentró para obtener una mezcla en bruto de precursor 25 (3,0 g, rendimiento del 67 %) que se llevó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,81 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,05 (s, 3H). EM: 112,08 (M+H)⁺.

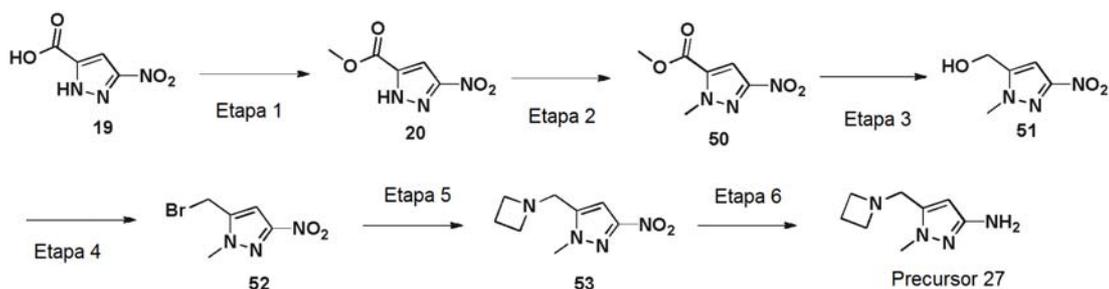
30 El precursor 26 se preparó siguiendo un procedimiento similar al esquema 22, usando el haluro de alquilo correspondiente y 3-metil-4-nitro-1H-pirazol



EM: 156,10 (M+H)⁺

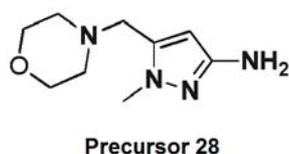
35

Esquema 23: Síntesis de 5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (precursor-27)



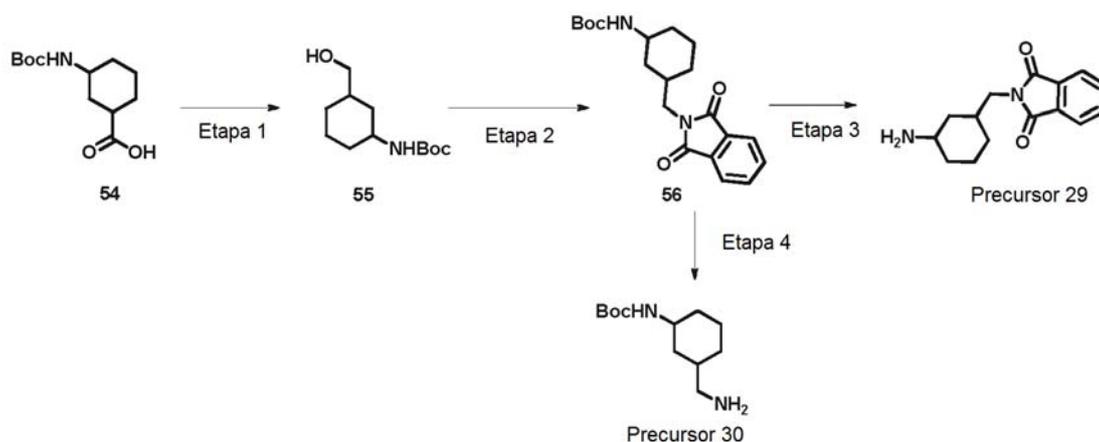
El precursor 27 se sintetizó partiendo de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico como se representa en el esquema 23 por el procedimiento descrito en la Sol. int. PCT, 2012020008.

De forma análoga, se preparó el precursor 28.



EM: 197,20 (M+H)⁺.

10

Esquema 24: Síntesis de 2-((3-aminociclohexil)metil)isoindolin-1,3-diona (precursor 29) y (3-(aminometil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (precursor 30)

15

Síntesis de (3-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (55)

A una suspensión agitada del compuesto 54 (12,0 g, 49,00 mmol) en THF (60 ml) se añadió gota a gota BH3.DMS (10,2 ml, 98,00 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. La reacción se controló por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ a 0 °C y se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera, los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un compuesto líquido transparente como (3-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional (10,0 g, rendimiento del 89 %). EM: 230,20 (M+H)⁺.

25

Síntesis de (3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (56)

A una suspensión agitada del compuesto 55 (6,0 g, 26,00 mmol), ftalimida (5,8 g, 31,3 mmol) y trifetilfosfina (10,2 g, 39 mmol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota DIAD (7,9 g, 39,00 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. La reacción se controló por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ 0 °C y se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera, los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante Combiflash usando acetato de etilo al 0-40 % en hexano para obtener el (3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo 56 en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, rendimiento del 75,18 %). EM: 359,20 (M+H)⁺.

30

Síntesis de 2-((3-aminociclohexil)metil)isoindolin-1,3-diona (precursor 29)

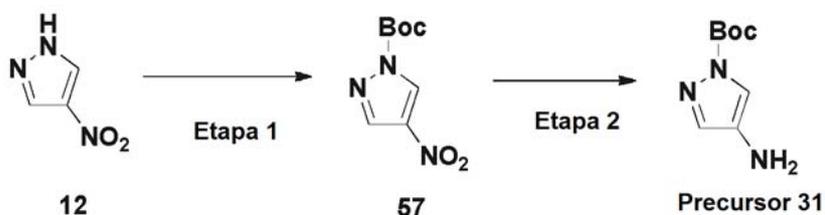
5 A una suspensión agitada del compuesto 56 (2,5 g, 6,9 mmol) en DCM se añadió gota a gota TFA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró para obtener 2-((3-aminociclohexil)metil)isoindolin-1,3-diona en bruto, que se llevó hacia adelante como tal para la siguiente etapa (1,40 g, rendimiento cuantitativo). EM: 259,16 (M+H)⁺.

Síntesis de (3-(aminometil) ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (precursor 30)

10 A una solución de (3-((1,3-dioxoisoindolin-2-il) metil) ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo 56 (2,0 g, 5,5 mmol) en etanol (30 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,31 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción; la mezcla de reacción se concentró por completo, el residuo obtenido se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con una solución al 10 % de NaOH. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se llevó hacia adelante como tal para la siguiente etapa (1,50 g, rendimiento cuantitativo). EM: 229,18 (M+H)⁺.

Esquema 25: Síntesis de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (precursor 31)

20

Síntesis de 4-nitro-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (57)

25 A una suspensión agitada de 4-nitro-1H-pirazol 12 (5,0 g, 44,22 mmol) y DMAP (0,54 g, 4,42 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C se añadió gota a gota anhídrido de Boc (11,3 g, 53,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con 300 ml de hielo-agua, la capa de DCM se separó, se le dio un lavado con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 4-nitro-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,2 g, rendimiento del 97 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 1,60 (s, 9H).

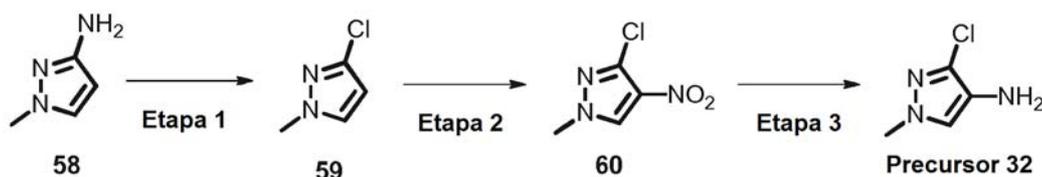
30

Síntesis de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (precursor 31)

35 Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-nitro-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo 57 (9,2 g, 43,17 mmol) y metanol (400 ml), seguido de la adición de Pd-C (10 % p/p, 3,0 g). El matraz se evacuó al vacío y después se purgó con hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,21 MPa (30 psi)). La reacción se controló por TLC. Después, se filtró a través de un embudo sinterizado con una capa de celite, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar el precursor 31 en forma de un sólido de color pardo (5,7 g, rendimiento del 72 %), que se recogió como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,32-7,34 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

40

Esquema 26: Síntesis de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina



45

Síntesis de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol (59):

50 A una solución agitada de 1-metil-1H-pirazol-3-amina 58 (5,0 g, 51,50 mmol) en HCl conc. (40 ml) a 0 °C, se añadió nitrito sódico (5,30 g, 77 mmol) en agua a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se disolvió cloruro de cobre (I) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla anterior. La reacción se calentó a 60 °C, se añadió una cantidad catalítica de Cu(I)Cl a 60 °C (iniciando el desprendimiento de gas). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Después, la mezcla se vertió en una solución al 50 % de NaOH enfriada y

se agitó adecuadamente; el material acuoso se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes se evaporaron para obtener un producto en bruto (5,50 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,85 (s, 3H).

5 Síntesis de 3-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (60)

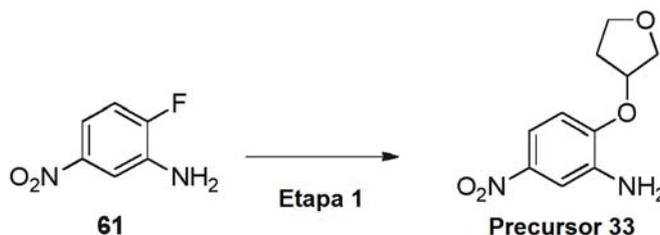
A una solución agitada de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol 59 (4,0 g, 34 mmol) en H₂SO₄ conc. (4,0 ml) se añadió gota a gota HNO₃ fumante (3,6 g, 120,0 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 6 h. Después, la mezcla se inactivó lentamente con hielo, un sólido de color blanco precipitó y se filtró y se secó al vacío para obtener 3-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (3,0 g, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Síntesis de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina (Precursor 32)

15 Se cargó níquel Raney (0,5 g) a una solución agitada del 3-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol 60 (3,0 g, 18,6 mmol) en MeOH (30 ml) y se hidrogenó a presión atmosférica durante 6 h. El catalizador se retiró por filtración pasando la mezcla a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para obtener el producto deseado en forma de un material en bruto. El material en bruto se llevó hacia adelante como tal para la siguiente etapa. (1,90 g, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,09 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

20

Esquema 27: Síntesis de 5-nitro-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)anilina (Precursor 33)

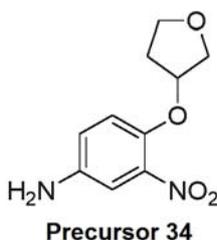


25 Síntesis de 5-nitro-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)anilina (Precursor 33)

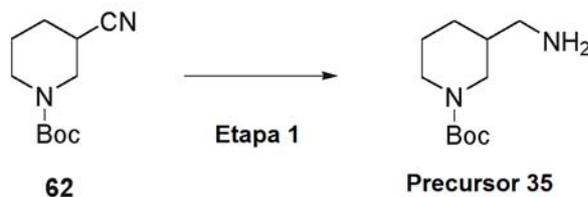
A una solución agitada de 2-fluoro-5-nitroanilina 61 (2,0 g, 12,8 mmol) y tetrahidrofurano-3-ol (1,4 g, 16,65 mmol) en t-BuOH (20 ml) & DMF (4 ml) se añadió gota a gota a gota *tert*-butóxido potásico (1 M en t-BuOH) (46 ml, 46,12 mmol) a TA se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción calentó a 40 °C durante 4 h, la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con EtOAc al 40 % en hexano para obtener 5-nitro-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)anilina en forma de un líquido de color pardo (1,0 g, rendimiento del 35 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66-7,63 (dd, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,05-5,04 (m, 1H), 4,13-3,94 (m, 6H), 2,35-2,26 (m, 2H), EM: 225,03 (M+H)⁺

35

El precursor 34 se preparó de un modo similar usando 4-fluoro-3-nitroanilina.



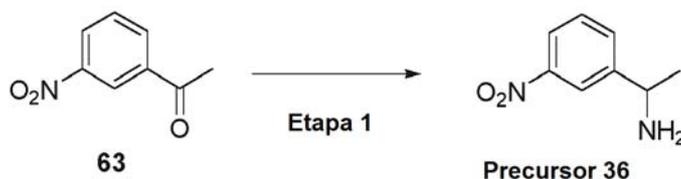
40

Esquema 28: Síntesis de 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Precursor 35)

Síntesis de 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Precursor 35)

- 5 Una solución de 3-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **62** (5,0 g, 23,00 mmol) en éter (40 ml) se enfrió a -78 °C seguido de la adición gota a gota de LAH (solución 2,40 M en THF, 19,80 ml, 47,0 mmol). Después, la solución resultante se agitó durante 30 min a TA. La reacción se controló por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaOH a 0 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sulfato sódico, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto en bruto (3,50 g, rendimiento
- 10 cuantitativo), que se llevó hacia adelante como tal para la siguiente etapa. EM: 215,17 (M+H)⁺.

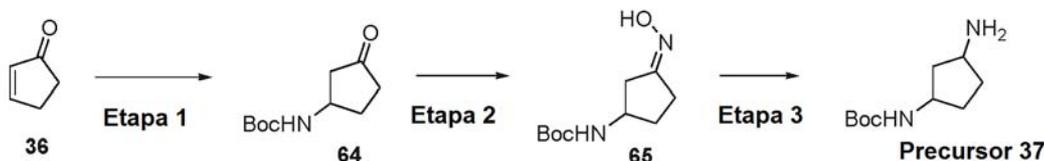
Esquema 29: Síntesis de 1-(3-nitrofenil)etan-1-amina (Precursor 36)



- 15 Síntesis de 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N-metilpirimidin-4-amina (Precursor 36)

A una solución agitada del compuesto 1-(3-nitrofenil)etan-1-ona **63** (5,0 g, 30,27 mmol) en MeOH (100 ml) se añadieron tamices moleculares y acetato amónico (23,33 g, 302,7 mmol), se cargó en porciones cianoborohidruro sódico (1,38 g, 21,19 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, la reacción se controló por TLC. El sólido obtenido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para obtener un material en bruto. El material en bruto se diluyó con IPA al 10 % en DCM y la capa orgánica se extrajo a un pH alcalino, la capa orgánica se concentró para obtener 1-(3-nitrofenil)etan-1-amina en forma de un líquido incoloro (2,10 g, rendimiento del 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 2,05 (s

25 a, 1H), 1,27-1,26 (m, 3H). EM: 167,00 (M+H)⁺.

Esquema 30: Síntesis de (3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (Precursor 37)

- 30 Síntesis de (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (**64**)

A una suspensión agitada de ciclopent-2-en-1-ona **36** (2,50 g, 3,05 mmol) en DCM (60 ml), se añadió boc amina (3,60 g, 3,05 mmol) y se agitó durante 10-15 min. Se cargó en porciones nitrato de bismuto (14,70 g, 3,05 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de celite, el filtrado obtenido se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃, la capa de DCM se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante Combiflash usando acetato de etilo al 10-15 % en hexano para obtener

40 (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo **64** en forma de un sólido de color blanco (6,50 g, rendimiento del 36 %). EM: 200,20 (M+H)⁺.

Síntesis de (E/Z)-(3-(hidroxiimino)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (**65**)

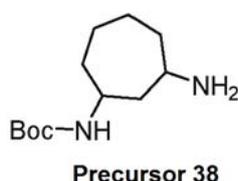
- 45 A una solución agitada de (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo **64** (3,0 g, 1,5 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,0 g, 1,95 mmol) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se cargó en

porciones acetato sódico, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró por completo para retirar el MeOH. El residuo se distribuyó entre una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (Sílice, Snap de 12 g, EtOAc al 50 % en Hexano) para obtener 65 en forma de un sólido de color blanco (2,60 g, rendimiento cuantitativo). EM: 215,20 (M+H)⁺.

Síntesis de (3-aminociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Precursor 37)

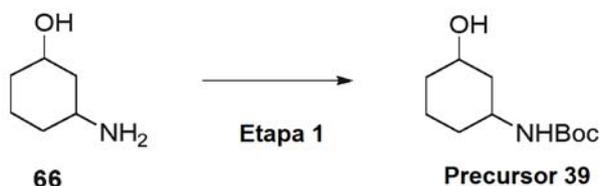
A una solución agitada del compuesto 65 (2,60 g, 1,20 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió amoniaco ac. (2,6 ml), se cargó níquel Raney (0,5 g) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de presión de gas de hidrógeno (1 atm). La reacción se controló por TLC. Después, se filtró a través de un embudo sinterizado con una capa de celite, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar el precursor 37 en forma de un líquido gomoso de color pardo (2,4 g, rendimiento cuantitativo), que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 201,18 (M+H)⁺.

De un modo similar se preparó el precursor 38 usando ciclohept-2-enona como material de partida.



20 EM: 229,20 (M+H)⁺

Esquema 31: Síntesis de (3-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Precursor 39)



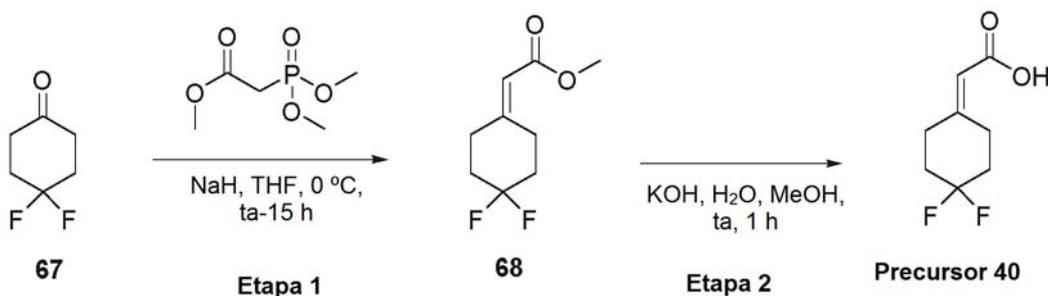
25

Síntesis de (3-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Precursor 39)

A una suspensión agitada del compuesto 66 (5,0 g, 43,47 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a TA se añadió gota a gota anhídrido de Boc (11,0 g, 54,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con 300 ml de hielo-agua y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto en bruto en forma de un líquido de color parduzco (9,0 g, rendimiento cuantitativo). El material en bruto se llevó hacia adelante sin purificación adicional para la siguiente etapa. EM: 216,20 (M+H)⁺.

35

Esquema 32: Síntesis de ácido 2-(4,4-difluorociclohexilideno)acético (Precursor 40)



Síntesis de 2-(4,4-difluorociclohexilideno)acetato de metilo (68)

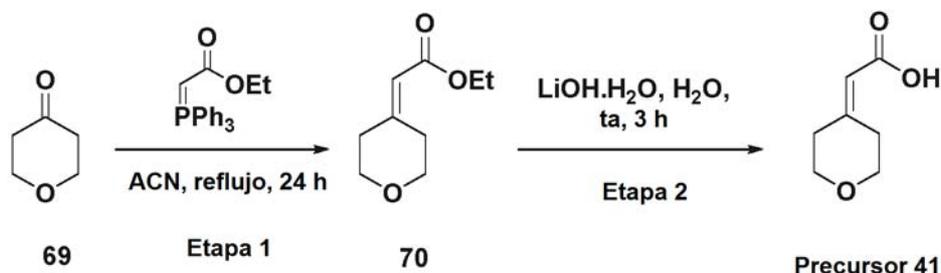
40

A una suspensión agitada de NaH al 60 % (0,4 g, 10 mmol) en THF (10 ml), se añadió 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (1,3 ml, 9 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C y se agitó durante 1 h a 0-5 °C. Después, se añadió lentamente la 4,4-difluorociclohexanona 67 (1 g, 7,5 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de THF y 50 ml hielo-agua, la capa de THF se separó y se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (20 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 2-(4,4-difluorociclohexilideno)acetato de metilo 68 en forma de un líquido de color pardo claro (0,8 g, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,73 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,09-1,97 (m, 4H).

10 Síntesis de ácido 2-(4,4-difluorociclohexilideno)acético (Precursor 40):

A una solución de KOH (0,2 g, 3,574 mmol) en H₂O (2,4 ml) y MeOH (1,2 ml) se añadió 2-(4,4-difluorociclohexilideno)acetato de metilo 68 (0,4 g, 2,103 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml), la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml), la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto puro precursor de ácido 2-(4,4-difluorociclohexilideno)acético 40 en forma de un sólido de color blanquecino (0,25 g, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10-11 (s a, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,11-1,98 (m, 4H).

20 Esquema 33: Síntesis de ácido 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acético (Precursor 41)



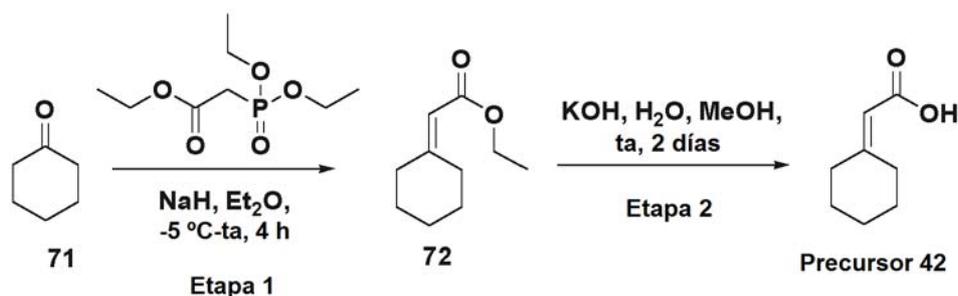
25 Síntesis de 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo (70)

A una solución agitada de 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (1,09 g, 3,10 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona 69 (0,50 g, 5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante Combiflash usando acetato de etilo al 0-25 % en hexano para obtener 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo 70 en forma de un aceite incoloro (0,5 g, rendimiento del 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,68 (s, 1H), 4,15 (c, 2H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,0 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,28 (c, 3H).

35 Síntesis de ácido 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acético (Precursor 41)

Una solución de LiOH.H₂O (0,40 g, 2,3 mmol) en agua (4 ml) se añadió a 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo 70 y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl dil. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el precursor de ácido 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acético 41 en forma de un sólido de color blanquecino (0,334 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,71 (s, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,36 (t, 2H).

Esquema 34: Síntesis de ácido 2-ciclohexilidenoacético (Precursor 42)



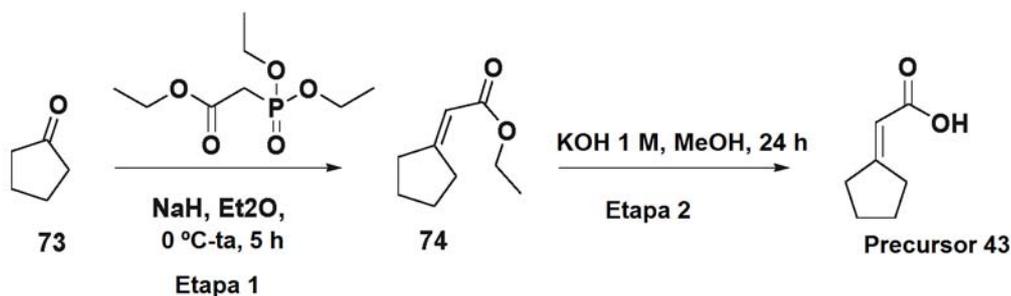
Síntesis de 2-ciclohexilidenoacetato de etilo (72)

5 A una suspensión agitada de NaH al 60 % (0,83 g, 20,75 mmol) en éter (60 ml), a -5 °C se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (4,1 ml, 20,66 mmol) y se agitó durante 15 min (hasta que se detuvo el desprendimiento de gas H₂). Una solución de la ciclohexanona 71 (2,09 ml, 20,2 mmol) en 10 ml de éter dietílico se añadió lentamente a -5 °C y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 h, la mezcla de reacción se inactivó con 50 ml de hielo-agua, la capa de éter se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante Combiflash usando acetato de etilo al 0-40 % en hexano para obtener 2-ciclohexilidenoacetato de etilo 72 en forma de un líquido incoloro (2,6 g, rendimiento del 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,59 (s, 1H), 4,13 (c, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,67-1,57 (m, 6H), 1,26 (t, 3H).

Síntesis de ácido 2-ciclohexilidenoacético (Precursor 42)

15 A una solución de KOH (0,561 g, 10 mmol) en H₂O (7 ml) y MeOH (3 ml) se añadió 2-ciclohexilidenoacetato de etilo 72 (1,0 g, 5,94 mmol) y se agitó durante dos días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml), la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto puro ácido 2-ciclohexilidenoacético precursor 42 en forma de un sólido de color blanco (0,6 g, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,84 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,74-2,72 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 1,53-1,52 (m, 6H). EM: 141,2 (M+H)⁺.

Esquema 35: Síntesis de ácido 2-ciclopentilidenoacético (Precursor 43)



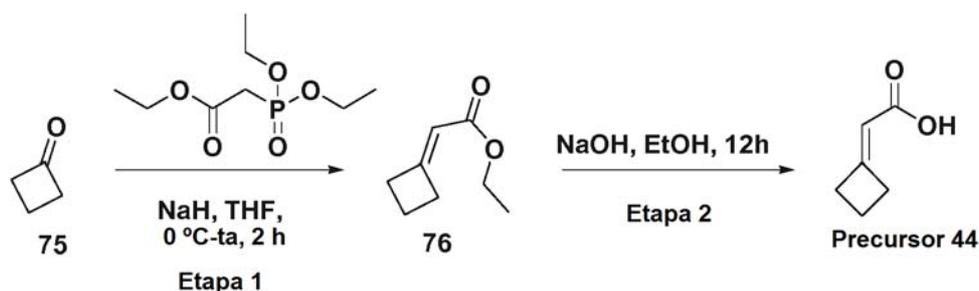
Síntesis de 2-ciclopentilidenoacetato de etilo (74)

30 A una suspensión agitada de NaH al 60 % (0,97 g, 40,40 mmol) en éter dietílico (50 ml), se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (5,18 ml, 26,14 mmol) en 10 ml de éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 5 min hasta que se detuvo el desprendimiento de gas H₂. Después, se le añadió la ciclopentanona 73 (2 g, 23,77 mmol) en éter dietílico (10 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el 2-ciclopentilidenoacetato de etilo 74 en forma de un líquido incoloro (2,10 g, rendimiento del 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,78 (s, 1H), 4,14 (c, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,26 (t, 3H).

Síntesis de ácido 2-ciclopentilidenoacético (Precursor 43)

40 A una solución de KOH 1 M (3,5 ml) y MeOH acuoso al 75 % (5 ml) se añadió el 2-ciclopentilidenoacetato de etilo 74 (0,5 g, 3,24 mmol) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un compuesto puro de ácido 2-ciclopentilidenoacético precursor 43 en forma de un sólido de color blanquecino (0,20 g, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,82 (s, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,79-1,63 (m, 4H).

Esquema 36: Síntesis de ácido 2-ciclobutilidenoacético (Precursor 44)



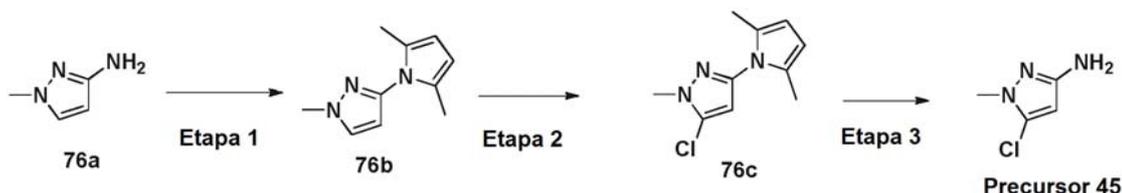
Síntesis de 2-ciclobutilidenoacetato de etilo (76)

- 5 A una suspensión agitada de NaH al 60 % (1,23 g, 51,35 mmol) en THF (50 ml), se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (6,23 ml, 31,38 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C y se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Después, se añadió la ciclobutanona 75 (2 g, 28,53 mmol) en THF (10 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el 2-ciclobutilidenoacetato de etilo
- 10 76 en forma de un líquido incoloro (0,65 g, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,57 (s, 1H), 4,13 (c, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,26 (t, 3H)

Síntesis de ácido 2-ciclobutilidenoacético (Precursor 44)

- 15 A una solución de NaOH al 25 % en H₂O (1,5 ml) y EtOH (1,5 ml) se añadió el 2-ciclobutilidenoacetato de etilo 76 (0,20 g, 1,42 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a un tercio y se acidificó con HCl 1 N a pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto puro ácido 2-ciclobutilidenoacético precursor 44 en forma de un sólido de color blanquecino (0,10 g, rendimiento del 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,59 (t, 1H),
- 20 3,14 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H).

Esquema 36a: Síntesis de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-amina (Precursor 45)



25 Síntesis de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol. (76b)

- A una suspensión agitada de 1-metil-1H-pirazol-3-amina 76a (0,5 g, 5,1 mmol) en tolueno (20 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un aparato Dean-Stark se cargó hexano-2,5-diona (0,70 g, 6,1 mmol), seguido de ácido p-toluenosulfónico (0,097 g, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante aproximadamente 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró por completo a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en DCM, se le dio un lavado con agua, seguido de un lavado con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol
- 30 76b (0,55 g, rendimiento del 55 %) en forma de un aceite de color verde. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), EM: 176,11 (M+H)⁺.
- 35

Síntesis de 5-cloro-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol (76c)

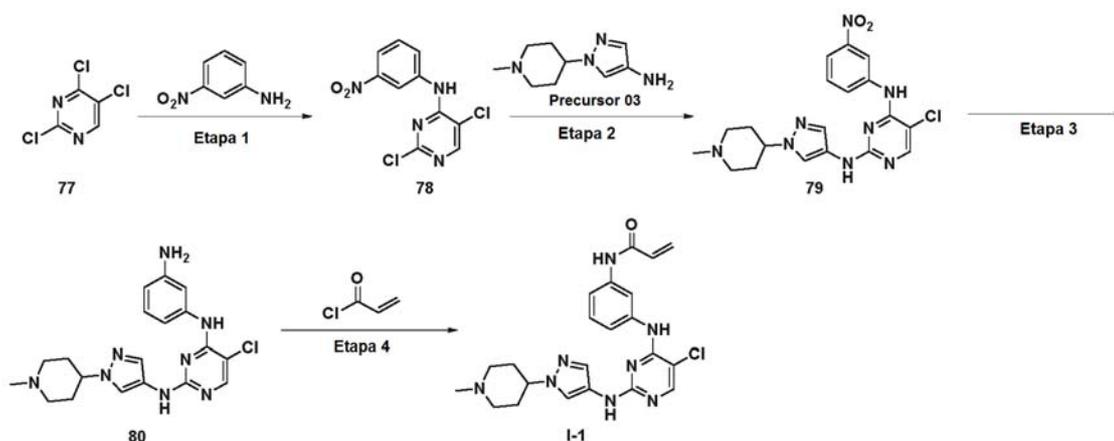
- Una solución de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol 76b (0,50 g, 2,85 mmol) en THF (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de n-BuLi (1,30 ml, 3,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h, seguido de la adición gota a gota de hexafluoroetano (0,74 g, 3,14 mmol) en THF (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a -78 °C durante 30 min y después se llevó a TA y se agitó durante 2 h. La reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl (10 ml) a 0 °C y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con EtOAc al 0-20 %-hexano para obtener 5-cloro-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol 76c (0,50 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color verdoso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,14 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 6H). EM: 210,06 (M+H)⁺.
- 40
- 45

Síntesis de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-amina (Precursor 45)

Un tubo cerrado herméticamente se cargó gota a gota con el 5-cloro-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (Precursor 45) 76c (0,50 g, 2,38 mmol) en EtOH (20 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (0,83 g, 12,0 mmol) en EtOH (5 ml), seguido de la adición gota a gota de hidróxido potásico (0,30 g, 6,0 mmol) disuelto en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2 días. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró por completo para obtener un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂), eluyendo con EtOAc al 0-30 %-hexano para obtener la 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-amina precursor 45 (0,29 g, rendimiento del 93 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,49 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,51 (s, 3H). EM: 131,94 (M+H)⁺.

Ejemplo 1: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-1)

Esquema 37:



20 Síntesis de 2,5-dicloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (78)

A una solución agitada de 2,4,5-tricloropirimidina 77 (30,0 g, 160,0 mmol), en DMF (60 ml), se cargaron 3-nitroanilina (22,0 g, 160,0 mmol) y DIPEA (41,3 g, 320 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 2,5-dicloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina 78 (30,0 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,67 (t, 1H). EM: 284,8 (M+H)⁺.

Esta etapa se realizó mediante el método general A, B o C para todos los objetivos.

30 Síntesis de 5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (79)

A una solución de 2,5-dicloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina 65 (5,0 g, 17,53 mmol) en 2-butanol (60 ml) y se añadieron el precursor 03 (3,80 g, 21,08 mmol) y TFA (1,5 g, catalítico) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna (SiO₂, malla 60-120, MeOH al 10 %-DCM) para obtener 5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina 79 (5,10 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 429,15 (M+H)⁺.

Esta etapa se realizó mediante el método general D, E, F o G para todos los objetivos.

45 Síntesis de N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (80)

A una solución de 5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina 79 (10 g, 23,32 mmol) en MeOH, 1,4-dioxano (9:1, 105 ml) se añadió Pd-C (1,0 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), se diluyó con metanol (25 ml) y se filtró a través de celite. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna (SiO₂, malla 60-120, MeOH al 10 %-DCM) para dar N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N²-(1-(1-

metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 80 (4,0 g, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36-7,51 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 1H), 6,58-6,67 (m, 1H), 6,45-6,49 (s a, 1H), 5,12 (s a, 2H), 3,78-3,97 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 4H). EM: 399,20 (M+H)⁺. Unos pocos compuestos también se sintetizaron a través del método general H o el método general I.

Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-1)

A una solución de N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 80 (0,120 g, 0,28 mmol) en DCM (10 ml), K₂CO₃ (0,038 g, 0,280 mmol) y cloruro de acrilóilo (23 ul, 0,280 mmol) a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto y se purificó por HPLC prep. para obtener N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida I-1 (0,008 g, rendimiento del 6 %) en forma de un sólido de color blanco. Los rendimientos fueron mejores cuando se siguió el método general J. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,22 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,36-7,10 (m, 4H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,81-3,61 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 3H), 2,16-1,90 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 4H). EM: 453,29 (M+H)⁺.

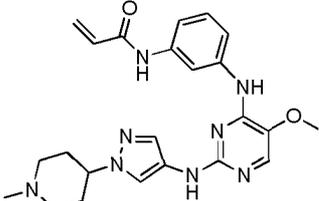
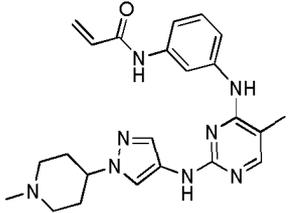
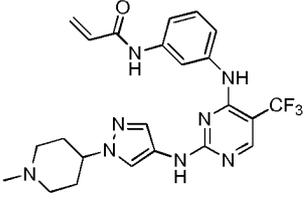
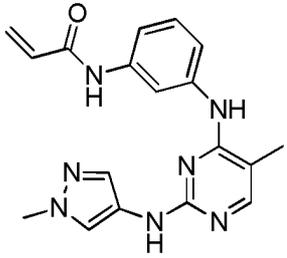
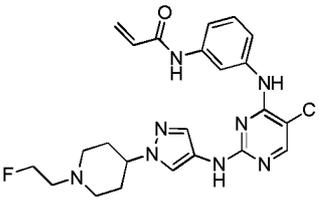
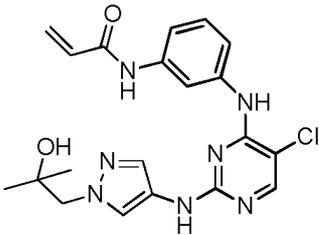
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un método similar al método general J o K

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-2 (Regioisómero 1)		J	428,36	δ 10,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81-7,72 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,49-6,42 (m, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)
I-3 (Regioisómero 2)		J	428,36	δ 10,08 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49-8,30 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,29-7,19 (m, 1H), 6,50-6,43 (m, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
I-4		J	398,45	δ 10,20 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,5-7,15 (m, 4H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,26-6,22 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,11 (s a, 1H), 1,22 (d, 6H)
I-5		J	427,25	δ 10,21 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,46-7,17 (m, 4H), 6,47-6,41 (m, 1H), 6,27-6,22 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 2H), 2,05 (s, 6H)

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-6		K	482,2	δ 9,99 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12-7,59 (m, 5H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,60-1,05 (m, 6H).
I-7		J	410,14	δ 10,21 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34-7,13 (m, 4H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,62-3,60 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,38-0,12 (m, 4H).
I-8		J	481,36	δ 9,94 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,08-7,78 (m, 3H), 7,31-7,02 (m, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 7H), 1,93 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 2H).
I-9		J	467,2	δ 9,84 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79-7,66 (m, 2H), 7,34-7,13 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 3H), 2,75-2,70 (m, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,77-1,73 (m, 3H).
I-10		J	434,21	δ 10,27 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,99-8,97 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,51-6,40 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,24 (s, 3H)
I-11		J	398,13	δ 7,87-7,93 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,49-6,40 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,06 (s, 6H)

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-12		J	449,01	δ 10,14 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 7,87-7,72 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 4H), 6,49-6,42 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 3,81-3,82 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,77-2,80 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94-1,96 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 4H).
I-13		J	433,25	δ 10,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82-7,81 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 6,45-6,40 (m, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 4H).
I-14		J	487,1	δ 10,14 (s, 1H), 9,70-9,63 (m, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 7,91-7,73 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,49-6,42 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,87 (m, 4H)
I-15		J	350,2	δ 10,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,07 (s, 3H)
I-16		J	485,39	δ 10,18 (s, 1H), 9,31-9,13 (s a, 1H), 9,09-8,76 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90-7,64 (m, 2H), 7,43-7,13 (m, 4H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 4H)
I-17		J	428,08	(CD ₃ OD): δ 7,98 (s, 1H), 9,94-7,89 (m, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,48-6,34 (m, 2H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-18		J	437,29	δ 10,15 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,48-6,42 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,81-3,61 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 5H), 1,84-1,68 (m, 4H)
I-19		J	370,2	δ 10,15 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 3,57 (s, 3H).
I-20		J	414,14	δ 10,18 (s, 1H), 9,2 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62-7,15 (m, 5H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,94-3,97 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).
I-21		J	400,02	(CD ₃ OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 6,48-6,34 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 4,01 (s a, 2H), 3,76 (s a, 2H)
I-22		J	460,18	δ 10,18 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 3H), 6,48-6,42 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 1,3-1,09 (m, 4H).
I-23		J	384,37	δ 10,04 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,451-6,44 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

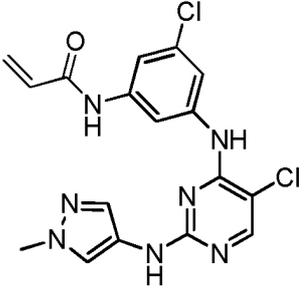
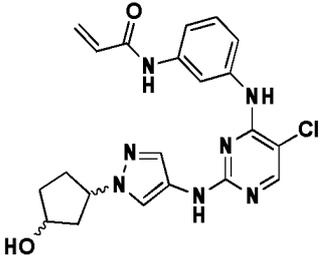
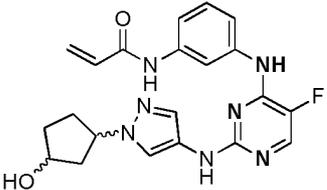
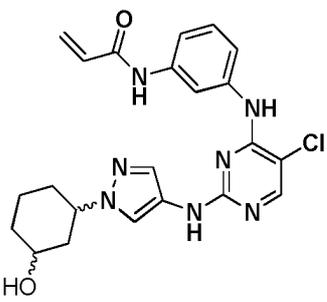
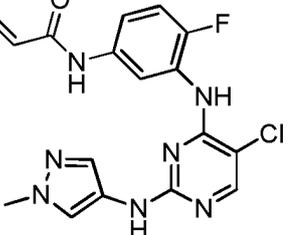
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-24		J	414,21	δ 10,11 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,27-6,23 (m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).
I-25		K	558,4	δ 10,02 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,41-7,3 (m, 3H), 7,11 (s a, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,0 (m, 6H), 1,72 (m, 4H)
I-26		K	558,4	δ 9,95 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,07 (s a, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,66-3,58 (m, 5H), 2,97 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,71 (m, 4H)
I-28		K	523,3 (M+2H) ⁺	δ 9,86 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,66 (s a, 1H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,53 (m, 6H)
I-29		K	493,3 [M] ⁺	δ 9,80 (s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,07 (s a, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 4H), 1,72 (m, 4H)

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-30		K	507,3	δ 9,81 (s, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,05 (s a, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,153 (s, 1H), 2,77-2,70 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 6H)
I-31		J	412,4	δ 10,22 (s, 1H), 9,30-9,25 (m, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56-7,19 (m, 5H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 4H).
I-32		K	368,35	δ 10,89 (s, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 4,43 (s, 1H), 3,60 (s, 3H).
I-33		K	388,39	δ 10,35 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59-7,25 (m, 5H), 5,77-5,64 (m, 1H), 5,46-5,41 (m, 1H), 3,58 (s a, 3H)
I-34		J	384,18	δ 10,15 (s, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,71-8,57 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,51-7,15 (m, 4H), 6,49-6,42 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,52 (s a, 3H), 2,06 (s, 3H);

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-35		J	404,34	δ 10,36 (s, 1H), 9,32 (s a, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,45-7,28 (m, 3H), 6,46-6,391 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 3,61 (s, 3H).
I-36		J	440,42	δ 9,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,49-6,42 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H)
I-37		J	424,21	δ 10,17 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,54-7,30 (m, 4H), 6,49-6,43 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 4H)
I-38		J	454,16	δ 10,21 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73-7,60 (m, 1H), 7,49-7,13 (m, 4H), 6,54-6,44 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,87-3,59 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 1H), 1,95-1,59 (m, 4H), 1,46-1,06 (m, 4H)
I-39		J	388,2	δ 10,24 (s, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,98-7,20 (m, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 3,52 (s, 3H)

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-40		J	471,18	δ 10,83 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,20-8,17 (d, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,34-7,30 (t, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,47-6,40 (m, 2H), 6,27-6,23 (d, 1H), 5,77-5,74 (d, 1H), 2,78 (s, 4H), 2,37 (s, 4H), 2,19 (s, 3H)
I-41		J	472,14	δ 11,05 (s a, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,35-7,31 (t, 1H), 7,25 (s a, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,28-6,23 (d, 1H), 5,77-5,74 (d, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,34 (s, 4H), 2,19 (s, 3H)
I-42		J	439,19 [M-CH ₃ COOH+H] ⁺	δ 10,18 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,50-6,43 (m, 1H), 6,29-6,15 (m, 2H), 5,76 (m, 1H), 3,60 (m, 5H), 3,02 (m, 6H), 1,91 (s, 3H)
I-43		J	453,14	δ 10,21 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,41-7,16 (m, 4H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,27-6,23 (d, 1H), 5,76-5,74 (d, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H)
I-44		J	442,06	δ 12,48 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,24-6,20 (d, 1H), 5,75-5,72 (d, 1H)
I-45		J	440,18	δ 10,24 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,42-7,11 (m, 4H), 6,47-6,41 (m, 1H), 6,27-6,23 (d, 1H), 5,77-5,74 (d, 1H), 3,90-3,87 (m, 3H), 3,45-3,32 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 4H)

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-46		J	469,17	δ 10,15 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,48-6,42 (m, 1H), 6,28-6,23 (d, 1H), 6,15 (s a, 1H), 5,77-5,75 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,25 (s, 4H)
I-47		J	401,14	δ 10,39 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86-7,50 (m, 4H), 7,08-7,84 (m, 2H), 6,46-6,39 (m, 1H), 6,28-6,24 (d, 1H), 5,79-5,76 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,78 (s a, 2H), 3,52 (s a, 2H)
I-48		J	479,24	δ 10,28 (s a, 1H), 9,27 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,42-7,16 (m, 4H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,27-6,22 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,01-3,84 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,06-1,96-1,68 (m, 4H), 1,59-1,45 (m, 4H)
I-49		J	426,43	δ 10,22 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56-7,17 (m, 5H), 6,49-6,42 (m, 1H), 6,27-6,23 (d, 1H), 5,77-5,74 (d, 1H), 4,93-4,59 (m, 1H), 3,86-3,64 (m, 4H), 2,32-2,14 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H)
I-50		K	505,7	δ 9,84 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,1-2,02 (m, 2H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 6H), 0,97-0,92 (m, 2H)
I-51		J	467,3	δ 9,84 (s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 7,35-7,2 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 3H), 1,69 (m, 2H)

(continuación)

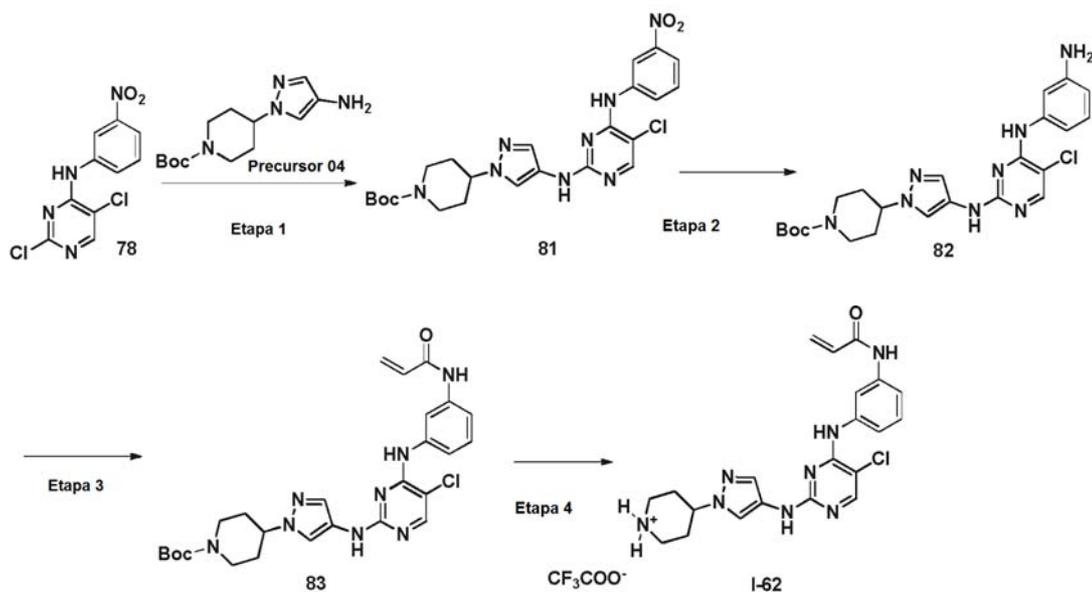
Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-52		J	461,23	δ 10,14 (s, 1 H), 9,31 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66-7,11 (m, 6H), 6,65-6,37 (m, 2H), 6,24-6,19 (m, 1H), 5,74-5,69 (m, 1H), 5,27-5,06 (m, 2H), 2,44 (s, 3H)
I-53		K	510,3	δ 10,10 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50-7,11 (m, 4H), 6,75-6,67 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,1-2,02 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 4H)
I-54		J	456,13	δ 10,10 (s a, 1H), 9,19 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82-7,83 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 3H), 6,39-6,46 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,95 (s a, 1H), 3,54-3,78 (m, 7H), 2,06-2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1H)
I-55		J	456,49	δ 8,99-9,19 (m, 2H), 8,78 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,20-7,57 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,05 (s a, 1H), 3,89-3,93 (m, 3H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,59 (s a, 3H), 2,08-2,29 (m, 2H), 1,23 (m, 1H)
I-56		J	398,13	δ 10,23 (s, 1H), 9,10-9,00 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 7,15-7,13 (d, 1H), 6,46-6,39 (m, 1H), 6,31-6,22 (m, 1H), 5,72-5,32 (m, 1H), 5,31 (s a, 1H), 3,71 (s, 3H) y 1,55-1,53 (d, 3H)

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-57		K	455,19	δ 10,06 (s, 1H), 8,99-8,92 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,28-6,24 (d, 1H), 5,37-5,30 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,09-3,08 (d, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,55-1,53 (d, 3H)
I-58		J	422,18	δ 10,26 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 6,39-6,45 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,56 (s, 3H)
I-59		J	384,07	δ 10,19 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,41-6,48 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)
I-60		J	370,4	δ 10,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,56 (s a, 1H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,26-6,22 (d, 1H), 5,75-5,73 (d, 1H), 3,40 (s, 3H)
I-61		J	384,84	δ 10,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,46-6,39 (m, 1H), 6,25-6,21 (d, 1H), 5,74-5,71 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,69 (s, 3H)

Ejemplo 2: Síntesis de trifluoroacetato de N-(3-((5-cloro-2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-62)

Esquema 38:



Síntesis de 4-(4-((5-cloro-4-((3-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (81)

5

A una solución de 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo precursor 04 (0,80 g, 3,0 mmol) y 2,5-dicloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina 78 (0,85 g, 3,0 mmol) en DMF (10 ml), se cargó K₂CO₃ (0,41 g, 3,0 mmol) y se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ se evaporó para obtener 4-(4-((5-cloro-4-((3-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 81 (0,50 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: 515,0 (M+H)⁺.

10

Síntesis de 4-(4-((4-((3-aminofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (82)

15

A una solución de 4-(4-((5-cloro-4-((3-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 81 (0,27 g, 0,5 mmol) en etanol (10 ml) se añadió Ni Raney (0,05 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 12 h. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), se diluyó con etanol (10 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 4-(4-((4-((3-aminofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 82 (0,22 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color pardo. EM: 485,2 (M+H)⁺.

20

Síntesis de 4-(4-((4-((3-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (83)

25

El compuesto del título se preparó siguiendo un método sustancialmente similar al método general J y el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 16 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,35 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H), 1,68-1,84 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). EM: 539,03 (M+H)⁺.

30

Síntesis de trifluoroacetato de N-(3-((5-cloro-2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-62)

35

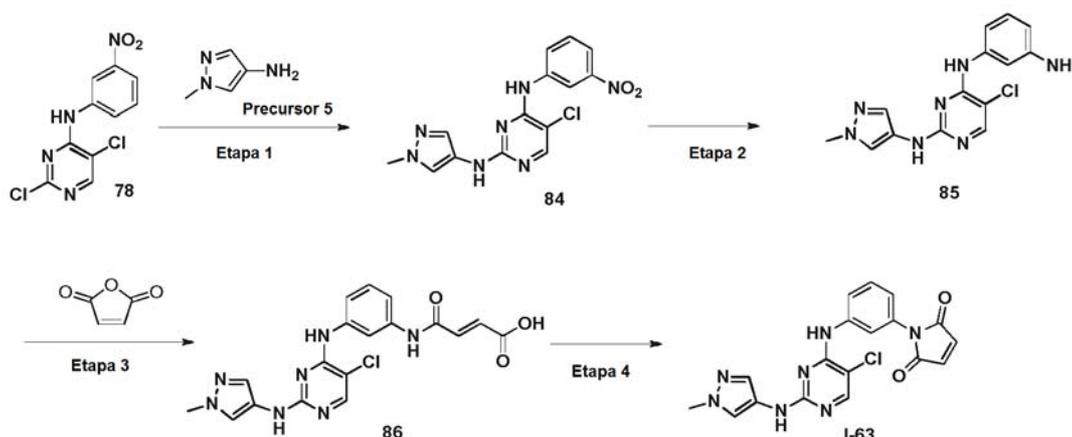
A una solución de 4-(4-((4-((3-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 83 (0,4 g, 0,074 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió TFA (23 μl, 0,297 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC usando metanol:diclorometano (10:90) como fase móvil. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener trifluoroacetato de N-(3-((5-cloro-2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida I-62 (0,03 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,2 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,35-7,07 (m, 4H), 6,46-6,42 (m, 1H), 6,27-6,22 (m, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,94 (m, 4H). CLEM: 437,2 (M-TFA-H)⁺; pureza: 96 %.

40

Ejemplo 3: Síntesis de 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona (I-63)

45

Esquema 39:



5

Síntesis de 5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (84):

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al método general F con un rendimiento del 71 %.

10 EM: 346,10 (M+H)⁺.

Síntesis de N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (85)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo un método sustancialmente similar al método general H con un rendimiento del 95 %.

EM: 316,10 (M+H)⁺.

Síntesis de ácido (E)-4-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (86)

20

A una solución de N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (1,50 g, 4,75 mmol) en DMF (20 ml) se añadió anhídrido maleico (0,70 g, 7,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después de la finalización de la reacción (control por TLC), se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla, seguido de la extracción con IPA al 20 %-CHCl₃ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O para obtener el producto deseado (1,30 g, rendimiento del 66 %). EM: 414,10 (M+H)⁺.

25

Síntesis de 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona (I-63)

30

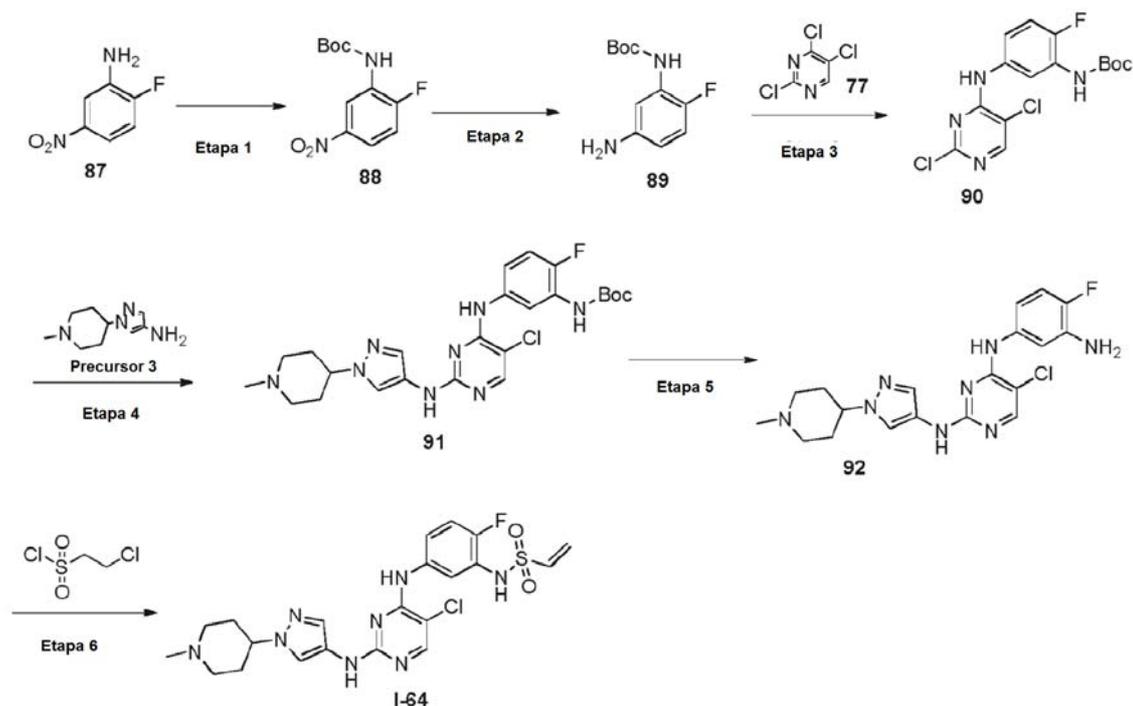
A una solución agitada de ácido (E)-4-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico 86 (0,40 g, 0,96 mmol) en una mezcla 1:1 de agua (8 ml) y 1,2-dicloroetano (8 ml), se añadieron TBAB (0,090 g, 0,29 mmol) y carbonato sódico (0,120 g, 1,1 mmol). Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (0,180 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno, el sólido precipitado se filtró y se lavó con diclorometano y éter dietílico para obtener 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona I-63 con un rendimiento del 13 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 9,17-9,10 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09-6,96 (m, 8H), 3,64 (s, 3H). CLEM: 396,36 (M+H)⁺, Pureza de CLEM 96 %.

35

Ejemplo 4: Síntesis de N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)etenosulfonamida (I-64)

40

Esquema 40:

Síntesis de (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (88)

5 Una suspensión de 2-fluoro-5-nitroanilina 87 (10 g, 64 mmol) y anhídrido de boc (34,8 g, 159 mmol) se calentó a 80 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con DCM (20 ml) y se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto puro (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo 88 en forma de un líquido de color amarillo pálido (6,3 g, rendimiento del 40 %). EM: 255,0 (M+H)⁺

10 Síntesis de (5-amino-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (89)

A una solución de (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (88) (6,3 g, 24,58 mmol) en EtOH (60 ml) y THF (10 ml) (6:1) se añadió Pd al 10 %/C (1 g) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA en una atm. de hidrógeno. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción; la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en bruto 89. El producto en bruto se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional. (4,92 g, rendimiento del 88 %). EM: 227,2 (M+H)⁺.

20 Síntesis de (5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (90)

A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina 77 (1 g, 5,45 mmol) en *n*-butanol (15 ml) se añadieron (5-amino-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 89 (1,4 g, 6,54 mmol) y DIPEA (1,05 g, 8,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró por completo y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando Combiflash con EtOAc al 5-10 % en hexano como disolvente para obtener producto puro como (5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 90 (1,1 g, rendimiento del 54 %). EM: 375,0 (M+H)⁺.

30 Síntesis de (5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (91)

A una solución de (5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 90 (0,5 g, 1,34 mmol) en *n*-butanol (10 ml) se añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina precursor 3 (0,289 g, 1,6 mmol) y TFA (0,183 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 16 h a 100 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se añadieron agua (10 ml) y bicarbonato sódico sat. (20 ml) al residuo y se extrajo con DCM (3x100 ml), la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (10 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por usando Combiflash con DCM al 0-5 % en MeOH como disolvente para obtener producto puro como (5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-

fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 91 en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 35 %. EM: 519,3 (M+2H)⁺.

Síntesis de N⁴-(3-amino-4-fluorofenil)-5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (92)

Una solución de (5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 91 (0,12 g, 0,232 mmol) en MeOH (3 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió dioxano en HCl (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se añadieron agua (10 ml) y bicarbonato sódico sat. (10 ml) al residuo y se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se lavó con solución de salmuera (10 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por usando Combiflash con DCM al 5-8 % en MeOH como disolvente para obtener producto puro como N⁴-(3-amino-4-fluorofenil)-5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 92 (0,08 g, rendimiento del 88 %). EM: 417,0 (M+H)⁺.

Síntesis de N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)etenosulfonamida (I-64)

El compuesto del título se preparó siguiendo un método sustancialmente similar al método general J.

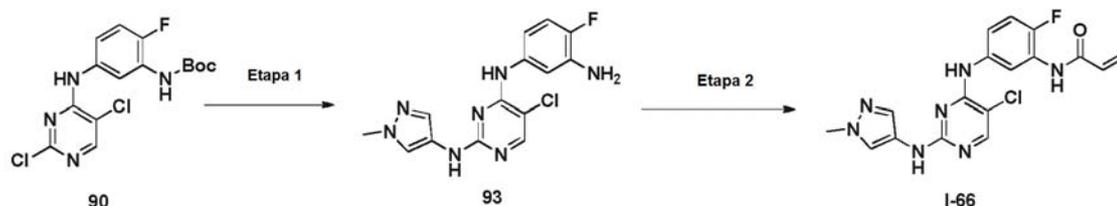
Una solución de N⁴-(3-amino-4-fluorofenil)-5-cloro-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 92 (0,09 g, 0,216 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -50 °C, se añadió trietilamina (0,12 g, 1,18 mmol) y se agitó durante 10 min, después se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,07 g, 0,432 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo a -50 °C y una solución de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM (2 x 50 ml), la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (10 ml), la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por usando Combiflash con DCM al 0-5 % en MeOH como disolvente para obtener producto puro como N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)etenosulfonamida I-64 (0,018 g, rendimiento del 17 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,59-6,52 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,52 (m, 5H), 1,93 (m, 4H), 1,19 (m, 2H); EM: 507,2 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de un modo similar:

ID del Compuesto	Estructura	CLEM (M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-65		406,38	δ 10,08 (s, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,16-6,12 (d, 1H), 6,02-6,00 (d, 1H), 3,66 (s, 3H)

Ejemplo 5: Síntesis de N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)acrilamida (I-66)

Esquema 33:



Síntesis de N⁴-(3-amino-4-fluorofenil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (93)

El compuesto del título se preparó de una menea sustancialmente similar al método general E usando n-BuOH como disolvente para obtener el producto deseado en forma de un sólido color blanquecino con un rendimiento del 26 %. EM: 334,1 (M+H)⁺.

Síntesis de N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)acrilamida (I-66)

El compuesto del título se preparó de una menea sustancialmente similar al método general J.

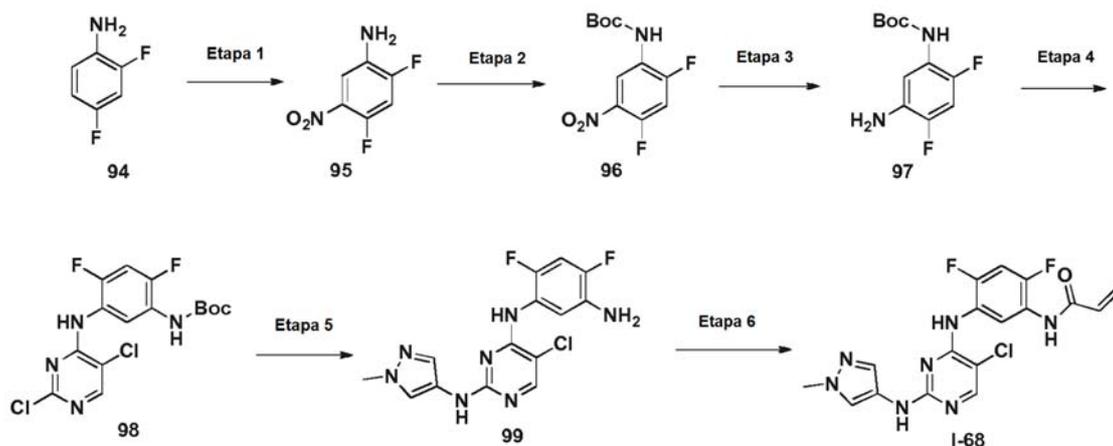
5 La N⁴-(3-amino-4-fluorofenil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 93 y cloruro de acrilóilo dieron la N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)acrilamida I-66 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 15 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,98 (s, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,29-7,05 (m, 3H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,25-6,21 (m, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 3,61 (s, 3H). CLEM: 386,2 (M-H)⁺; Pureza de HPLC: 99 %.

El siguiente compuesto se preparó de un modo similar:

ID del Compuesto	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-67		J	471,2	δ 10,09 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,37-7,16 (m, 4H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,26-6,22 (d, 16,8 Hz, 1H), 5,77-5,74 (d, 11,6 Hz, 1H), 3,9-3,63 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,4-2,2 (m, 5H), 1,9-1,7 (m, 4H)
I-27		K	541,3 (M+2H) ⁺	δ 9,65 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,25 (m, 4H), 5,96 (s, 1H), 3,53 (s a, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,89-1,72 (m, 4H), 1,59-1,39 (m, 8H)

10 Ejemplo 6: Síntesis de N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)acrilamida (I-68)

Esquema 42:



15 Síntesis de 2,4-difluoro-5-nitroanilina (95)

20 Una solución de la 2,4-difluoroanilina 94 se enfrió a -10 °C, se añadió lentamente ácido sulfúrico (4 ml) a través de un embudo de adición. Después, la mezcla de nitración preparada mezclando ácido sulfúrico (1 ml) y ácido nítrico fumante (0,161 ml) se añadió lentamente durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a entre -10 °C y 0 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto 95. El producto en bruto se recogió

25 para la siguiente etapa sin purificación adicional (5,0 g, rendimiento del 75 %). EM: 173,1 (M-H)⁺.

Síntesis de (2,4-difluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (96):

A una solución de 2,4-difluoro-5-nitroanilina 95 (3,70 g, 21,2 mmol) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,59 g, 53,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción; se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y se cargó en la columna. El producto en bruto se purificó usando Combiflash con EtOAc al 0-5 % en hexano como disolvente para obtener un producto puro como (2,4-difluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo 96 (2,0 g, rendimiento del 34 %). EM: 273,1 (M-H)⁺.

Síntesis de (5-amino-2, 4-difluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (97)

A una solución de (2,4-difluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo 96 (1,50 g, 5,47 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,3 g) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción; la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en bruto 97. El producto en bruto se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional (1,35 g, rendimiento del 59 %). EM: 245,2 (M+H)⁺.

Síntesis de (5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (98)

A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina 77 (1 g, 5,45 mmol) en n-butanol (15 ml) se añadieron (5-amino-2, 4-difluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 97 (1,59 g, 6,54 mmol) y DIPEA (1,05 g, 8,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró por completo y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando Combiflash con EtOAc al 5-10 % en hexano como disolvente para obtener un producto puro como (5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 98 (1,40 g, rendimiento del 66 %). EM: 391,1 (M+H)⁺.

Síntesis de N⁴-(5-amino-2, 4-difluorofenil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (99)

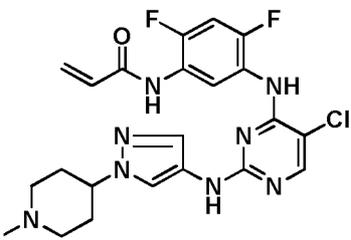
El compuesto del título se preparó siguiendo un método general E usando n-BuOH como disolvente en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 17 %. EM: 352,1 (M+H)⁺.

Síntesis de N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)acrilamida (I-68)

El compuesto del título se preparó de una menea sustancialmente similar al método general J.

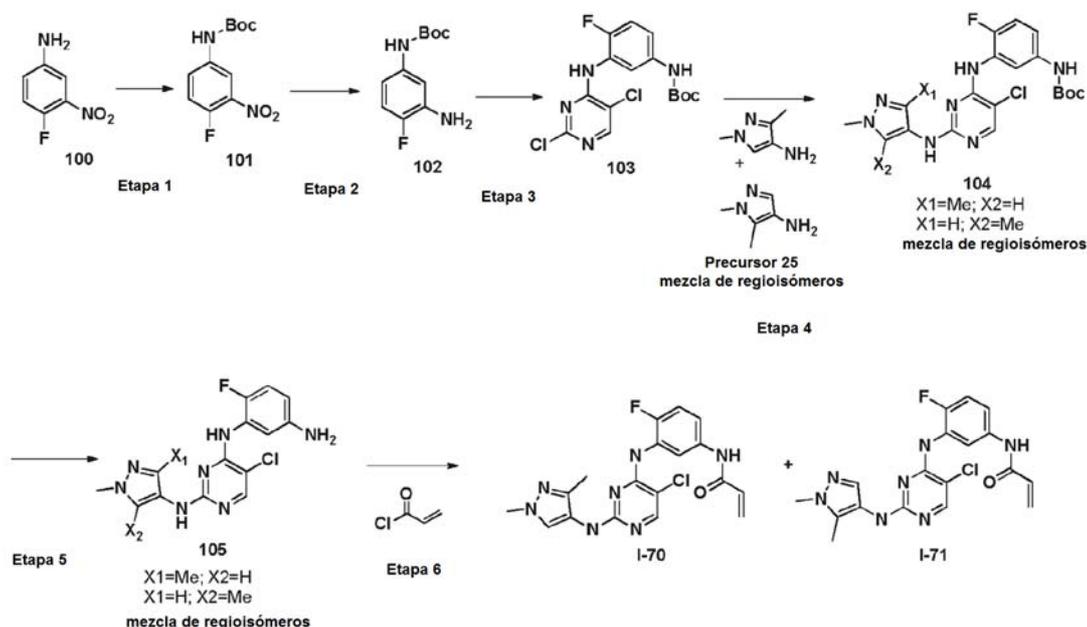
La N⁴-(5-amino-2,4-difluorofenil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 99 y cloruro de acrilóilo dieron la N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)acrilamida I-68 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 16 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,03 (s, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 1H), 6,26-6,22 (d, 17,2 Hz, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 3,57 (s, 3H). CLEM: 406,1 (M+H)⁺; Pureza de HPLC: 99 %.

El siguiente compuesto se preparó de un modo similar:

ID del Compuesto	Estructura	CLEM (M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-69		489,3	δ 10,05 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,14 (s a, 2H), 6,61-6,54 (m, 1H), 6,26-6,22 (d, 1H), 5,78-5,75 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,69 (s a, 4H)

Ejemplo 7: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-70) y N-(3-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-71)

Esquema 43:



Síntesis de (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (101)

5 A una solución de 4-fluoro-3-nitroanilina 100 (5 g, 32,02 mmol) en THF (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,38 g, 38,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 78 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró por completo. El producto en bruto se purificó usando Combiflash con EtOAc al 0-20 % en hexano como disolvente para obtener el producto puro (4-fluoro-3-nitrofenil) carbamato de *tert*-butilo 101 (5,8 g, rendimiento del 71 %). EM: 255,2 (M-H)⁺.

10

Síntesis de (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (102)

15 A una solución de (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo 101 (5,8 g, 22,64 mmol) en MeOH (60 ml) se añadió Pd al 10 %/C (1 g) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción; la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en bruto 102. El producto en bruto se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional (5,0 g, rendimiento del 98 %). EM: 227,2 (M-H)⁺.

20 Síntesis de 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (103)

25 A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (1 g, 5,45 mmol) en EtOH (15 ml) se añadieron (3-amino-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 102 (1,4 g, 6,54 mmol) y DIPEA (1,4 g, 10,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 75 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró por completo y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando Combiflash con EtOAc al 10-30 % en hexano como disolvente para obtener el producto puro 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 103 (1,10 g, rendimiento del 50 %). EM: 373,1 (M+H)⁺.

30

Síntesis de 3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (104)

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general E usando *n*-butanol como disolvente y se obtuvo 104 en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 45 %. EM: 448,2 (M+H)⁺.

Síntesis de N⁴-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (105)

40 El compuesto del título se sintetizó agitando (3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo 104 en una solución de TFA-DCM a 0 °C durante 30 min y después agitando durante 16 h a ta, dando como resultado un rendimiento del 77 %. EM: 348,2 (M+H)⁺.

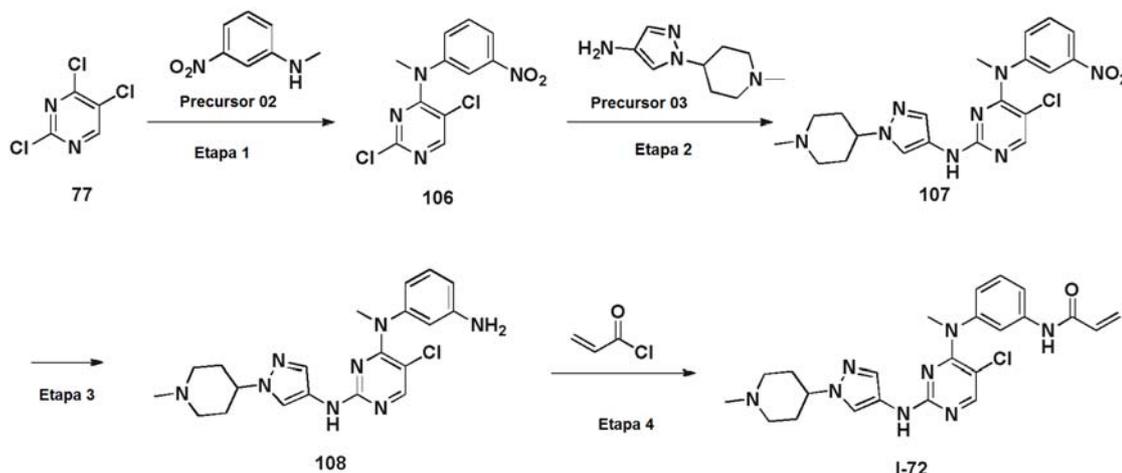
Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-70) y N-

(3-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-71)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J. La N⁴-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 105 y cloruro de acrilóilo dieron una mezcla de isómeros. Se separó por HPLC quiral para obtener el isómero 1, N-(3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida I-70 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 25 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,26 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75-7,76 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,28-6,24 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CLEM: 402,44 (M+H)⁺; Pureza de LC: 99,6 % y N-(3-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida I-71 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 18 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75-8,50 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,37-7,06 (m, 2H), 6,45-6,35 (m, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CLEM: 402,2 (M+H)⁺; Pureza de HPLC: 97 %.

15 Ejemplo 8: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)acrilamida (I-72)

Esquema 44:



20

Síntesis de 2,5-dicloro-N-metil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (106)

A una suspensión agitada de N-metil-3-nitroanilina precursor 02 (0,50 g, 3,28 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina 77 (0,724 g, 3,94 mmol) en etanol (7,0 ml), se cargó DIPEA (0,85 g, 6,57 mmol) y se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 2,5-dicloro-N-metil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina 106 (0,4 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 299,10 (M+H)⁺.

25

Síntesis de 5-cloro-N⁴-metil-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (107)

A una suspensión agitada de 2,5-dicloro-N-metil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina 106 (0,4 g, 1,34 mmol) y 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina precursor 03 (0,24 g, 1,34 mmol) en 2-butanol (15,0 ml), se cargó ácido trifluoroacético (0,15 g, 1,34 mmol) y se puso a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH 9. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 60 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener 5-cloro-N⁴-metil-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-nitrofenil) pirimidin-2,4-diamina 107 (0,5 g, 84 %) en forma de un sólido de color naranja amarillo. EM: 443,17 (M+H)⁺.

35

Síntesis de N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N⁴-metil-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (108)

A una solución agitada de 5-cloro-N⁴-metil-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina 107 (0,30 g, 0,68 mmol) en una mezcla de etanol-diclorometano (1:1), se cargó Ni Raney y se puso en agitación a presión de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite. El filtrado se evaporó a sequedad para obtener N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N⁴-metil-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 108 (0,25 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. EM: 413,2 (M+H)⁺.

45

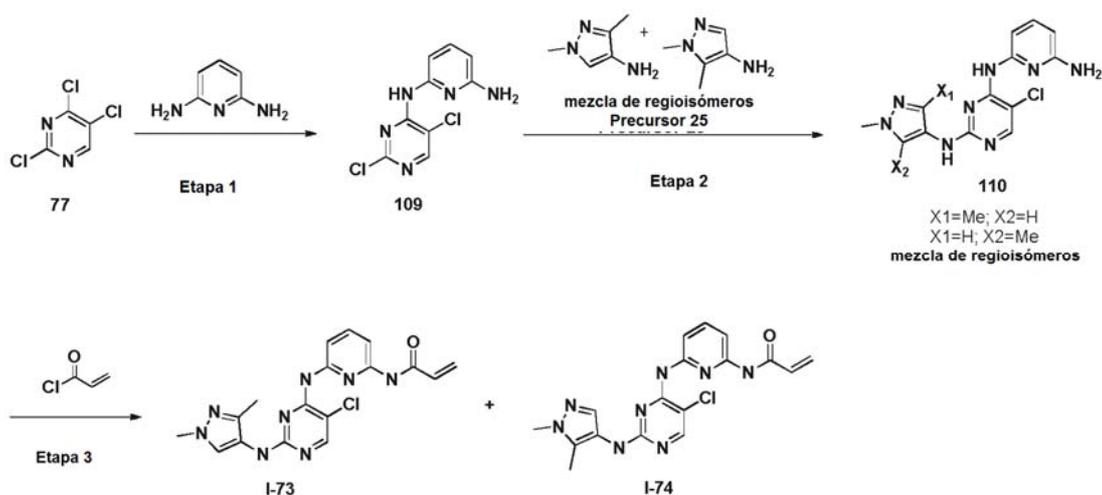
Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)acrilamida

(I-72)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J usando N⁴-(3-aminofenil)-5-cloro-N⁴-metil-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 108 y en cloruro de acrilóilo y se obtuvo N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)acrilamida I-72 con un rendimiento del 18 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,18 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,34 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,80-2,83 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,99-2,01 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 4H). EM: 467,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 9: Síntesis de N-(6-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida (I-73) y N-(6-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida (I-74)

Esquema 45:



15

Síntesis de N²-(2,5-dicloropirimidin-4-il)piridin-2,6-diamina (109)

20 A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina 77 (2,0 g, 10,9 mmol) en IPA (20 ml) se añadieron piridin-2,6-diamina (1,40 g, 130,0 mmol) y DIPEA (2,80 g, 21,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 82 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró por completo y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando Combiflash con EtOAc al 40-50 % en hexano como disolvente para obtener el producto puro N²-(2,5-dicloropirimidin-4-il)piridin-2,6-diamina 109 (2,0 g, rendimiento del 72 %). EM: 256,1 (M+H)⁺.

25

Síntesis de N⁴-(6-aminopiridin-2-il)-5-cloro-N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (110)

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general E. La N²-(2,5-dicloropirimidin-4-il)piridin-2,6-diamina 109 y 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamina dieron la N⁴-(6-aminopiridin-2-il)-5-cloro-N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 110 en forma de un sólido de color parduzco con un rendimiento del 35 %. EM: 331,4 (M+H)⁺.

30

35 Síntesis de N-(6-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida (I-73) y N-(6-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida (I-74)

35

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J. La N⁴-(6-aminopiridin-2-il)-5-cloro-N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 110 y cloruro de acrilóilo dieron una mezcla de isómeros. Se separó por HPLC quiral para obtener el isómero 1, N-(6-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida I-73 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 5 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92-7,90 (d, 1H), 7,75-7,61 (m, 3H), 6,60-6,53 (m, 1H), 6,31-6,27 (d, 1H), 5,77-5,74 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). CLEM: 385,1 (M+H)⁺, Pureza de HPLC: 99 % y el isómero 2, N-(6-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida I-74 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 6 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,59-6,52 (m, 1H), 6,30-6,26 (d, 17,2 Hz, 1H), 5,77-5,74 (d, 10,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). CLEM: 385,2 (M+H)⁺, Pureza de HPLC: 98 %.

40

45

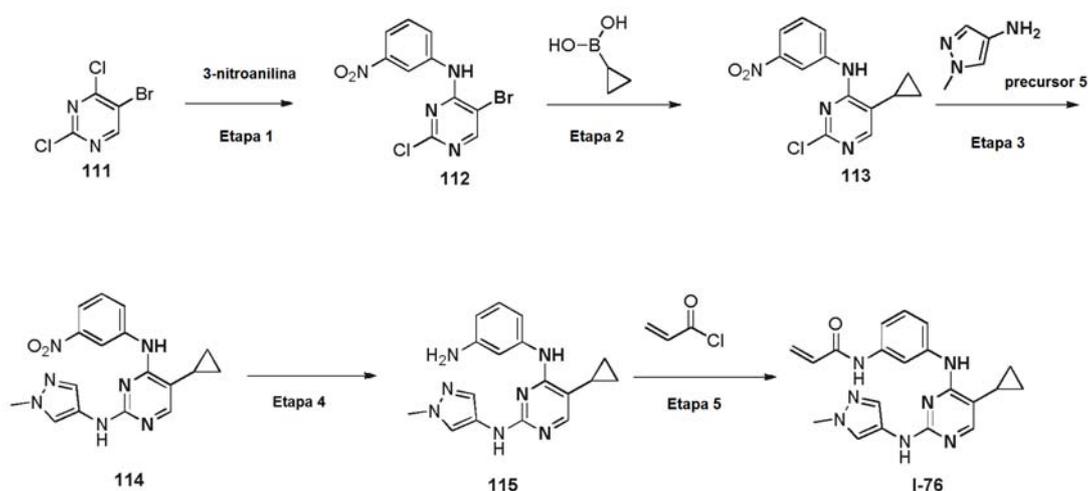
El siguiente compuesto se preparó de un modo similar:

ID del Compuesto	Estructura	CLEM (M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-75		371,2	δ 10,64 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,61-6,54 (m, 1H), 6,32-6,27 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 3,70 (s, 3H)

Ejemplo 10: N-(3-((5-ciclopropil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-76)

Esquema 46:

5



Síntesis de 5-Bromo-2-cloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (112)

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en el método general C.

3-Nitroanilina y la 2,4-dicloro-5-bromo-pirimidina 111 dieron 5-bromo-2-cloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina 112 con un rendimiento del 72 % en forma de un sólido de color pardo amarillento. EM: 328,75 (M-H)⁺

15 Síntesis de 2-cloro-5-ciclopropil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (113)

Se recogieron 5-bromo-2-cloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina 112 (3,00 g, 9,1 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,94 g, 10,9 mmol), triciclohexilfosfina (0,250 g, 0,91 mmol) y fosfato potásico (6,78 g, 32 mmol) en una mezcla 10:1 de tolueno (40 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se purgó con argón durante 10 min. Se añadió acetato de paladio (II) (0,102 g, 0,45 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a ta, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes se evaporaron para obtener un material en bruto, que se trituró con metanol para obtener 2,5-dicloro-N-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina 113 (2,6 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color pardo amarillento. EM: 291,06 (M+H)⁺

25 Síntesis de 5-ciclopropil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (114)

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el método general F. La 2-cloro-5-ciclopropil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (113) y 1-metilpirazol 4-amina dieron la 5-ciclopropil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina 114 con un rendimiento del 70 % en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 351,98 (M+H)⁺

Síntesis de N4-(3-Aminofenil)-5-ciclopropil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (115)

35 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el método general H. La 5-ciclopropil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina 114 dio la N2-(3-aminofenil)-5-cloro-N4-(1-(4-

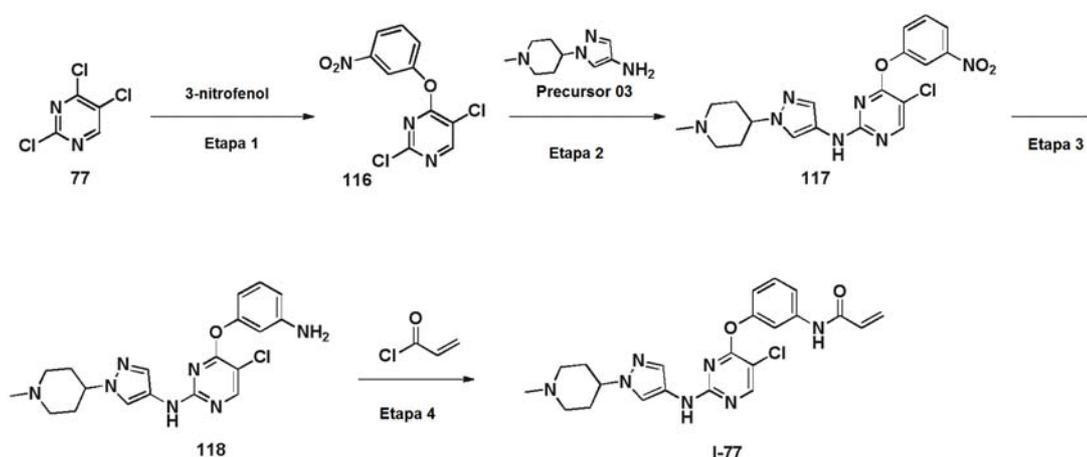
fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 115 con un rendimiento del 92 % en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 322,3 (M+H)⁺ 322,17

N-(3-((5-Ciclopropil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-76)

5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el método general J. La N4-(3-aminofenil)-5-ciclopropil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 115 y cloruro de acríloilo dieron la N-(3-((5-ciclopropil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida I-76 con un rendimiento del 14 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,1 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 6,47-6,39 (m, 1H), 6,26-6,21 (m, 1H), 5,73 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 0,87 (d, 2H), 0,52 (m, 2H).; EM: 376,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida (I-77)

Esquema 47:



20 Síntesis de 2,5-dicloro-4-(3-nitrofenoxi)pirimidina (116)

A una solución agitada de 77 (20,0 g, 109,0 mmol), en DMF (100,0 ml) se añadió 3-nitrofenol (15,10 g, 109,0 mmol) y K₂CO₃ (16,0 g, 116,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Después se enfrió, se añadió agua enfriada con hielo (150 ml), se observó precipitación, se filtró a través de un embudo sinterizado. La torta de filtro se lavó con éter (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (SiO₂, malla 100-200, EtOAc al 10 %-hexano) para obtener 2,5-dicloro-4-(3-nitrofenoxi)pirimidina 116 (27 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,88 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H). EM: 286,01 (M+H)⁺.

30 Síntesis de 5-cloro-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina (117)

A una solución de 2,5-dicloro-4-(3-nitrofenoxi)pirimidina 116 (0,50 g, 1,76 mmol) en 2-butanol (20 ml) y se añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina precursor 03 (0,35 g, 1,93 mmol) y ácido trifluoroacético (0,22 g, 1,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna (SiO₂, malla 60-120, MeOH al 10 %-DCM) para obtener 5-cloro-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina 117 (0,5 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 430,03 (M+H)⁺.

Síntesis de 4-(3-aminofenoxi)-5-cloro-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (118)

A una solución de 5-cloro-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina 117 (1,30 g, 3,03 mmol) en MeOH, 1,4-dioxano (9:1,30 ml) se añadió Pd-C (0,130 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), se diluyó con MeOH (15 ml) y se filtró a través de celite. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna (SiO₂, malla 60-120, MeOH al 10 %-DCM) para obtener 4-(3-aminofenoxi)-5-cloro-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina 118 (0,90 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN

^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,75 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 6,57 (s a, 1H), 6,40-6,34 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 5H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,10-1,74 (m, 4H). EM: 400,03 (M+H) $^+$.

Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida (I-77)

5 A una solución de 4-(3-aminofenoxi)-5-cloro-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina 118 (0,25 g, 0,62 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml) y cloruro de acrilóilo (50 μl , 0,62 mmol) a -20°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se controló en una TLC usando IPA:diclorometano (10:90) como fase móvil. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto y se purificó por

10 HPLC prep. para obtener N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida I-77 (16 mg, rendimiento del 6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,29-6,24 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,83 (m, 3H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 5H), 1,83 (m, 4H). EM: 454,1 (M+H) $^+$.

15 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar:

Comp. n.º	Estructura	CLEM (M+1)	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
I-78		426,25	δ 10,37 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,28-6,24 (m, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
I-79		399,35	δ 10,41 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,56-7,34 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,27-6,23 (m, 1H), 5,81-5,76 (m, 1H), 4,18-4,05 (m a, 1H), 1,16 (s a, 6H).
I-80		428,35	δ 10,46 (s, 1H), 9,77 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,74-7,51 (m, 3H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,47-6,39 (m, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,84-3,79 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,06 (s, 6H).
I-81		429,23	δ 10,37 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 - 7,49 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 1,04-0,91 (m, 6H).

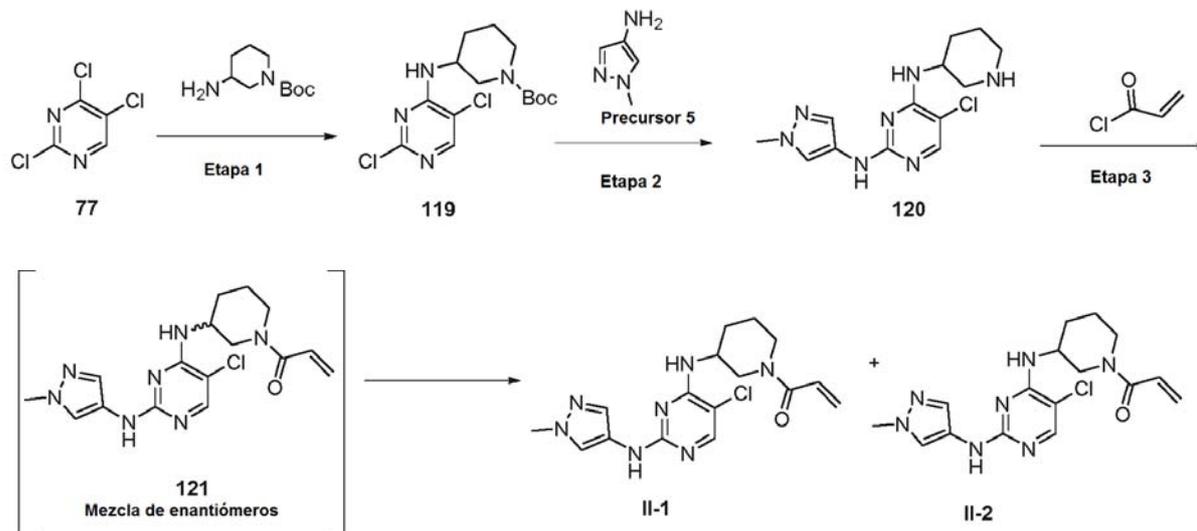
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-82		411,08	δ 9,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,46-6,39 (m, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 5,73 (d, 1H), 3,73 (d, 2H), 1,1-1,06 (m, 1H), 0,50-0,43 (m, 2H), 0,27-0,21 (m, 2H).
I-83		482,13	δ 10,29 (s, 1H), 8,65-8,27 (m, 2H), 7,57--7,24 (m, 3H), 6,97-6,68 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 10H), 1,58-1,55 (m, 2H).
I-84		399,1	δ 10,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,59-7,38 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,46-6,39 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,56 (s a, 3H), 1,93 (s a, 3H), 1,84 (s, 3H).
I-85		371,03	δ 10,41 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78-7,47 (m, 3H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,46-6,39 (dd, 1H), 6,27 (dd, H), 5,78 (dd, 1H), 3,50 (s, 3H).
I-86		401,02	(CD ₃ OD): δ 8,25 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,47-6,34 (m, 2H), 5,80-5,77 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,69 (s a, 2H),
1-87		415,23	δ 10,40 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76-7,50 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,46-6,39 (dd, 1H), 6,28-6,24 (dd, 1H), 5,83-5,72 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,12 (s, 3H).

Ejemplo 12: Síntesis de 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino)pirimidin-4-3:1) amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (II-1 y II-2)

Esquema 48:

5



Síntesis de 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (119)

10

A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina 77 (5 g, 27,25 mmol) en IPA (50 ml) se añadieron 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,34 g, 26,71 mmol) y DIPEA (4,57 g, 35,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró por completo y se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto 119. El producto en bruto se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional (9,2 g, rendimiento del 98 %). EM: 349,1 (M+H)⁺.

15

Síntesis de 5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-(piperidin-3-il) pirimidin-2,4-diamina (120)

20

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al procedimiento general D. El 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 119 y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 dieron 5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-(piperidin-3-il)pirimidin-2,4-diamina 120 en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 57 %. EM: 308,2 (M+H)⁺.

25

Síntesis de 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (II-1 y II-2)

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al procedimiento general J

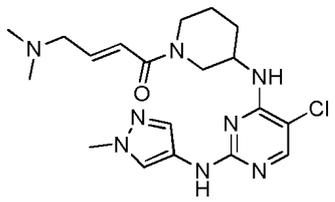
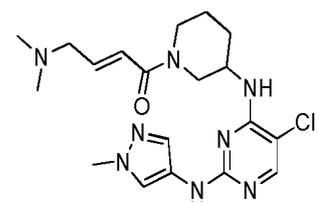
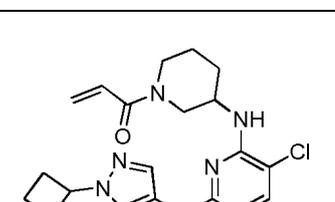
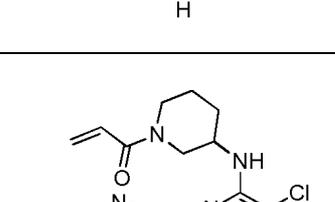
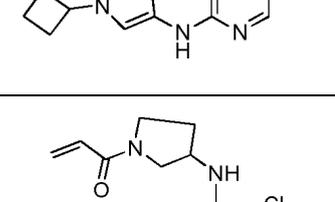
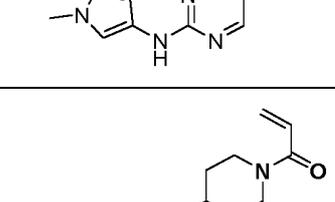
30

La 5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-(piperidin-3-il)pirimidin-2,4-diamina 120 y cloruro de acrilóilo dieron la 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona 121 como una mezcla de enantiómeros, se purificó adicionalmente por HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK IA y la Fase móvil: n-Hexano:EtOH (85:15) con un 0,1 % de DEA para obtener enantiómeros puros. Enantiómeros 1 (II-1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,36-7,30 (d, 1H), 6,86-6,60 (m, 2H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,69-5,50 (m, 1H), 4,48-4,18 (m, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27-3,02 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,43 (s a, 1H); EM: 362,2 (M+H); Enantiómeros 2 (II-2); δ 9,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,36-7,30 (d, 1H), 6,86-6,60 (m, 2H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,69-5,50 (m, 1H), 4,48-4,18 (m, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27-3,02 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,43 (s a, 1H); EM: 362,2 (M+H).

35

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar usando el método general J y K.

40

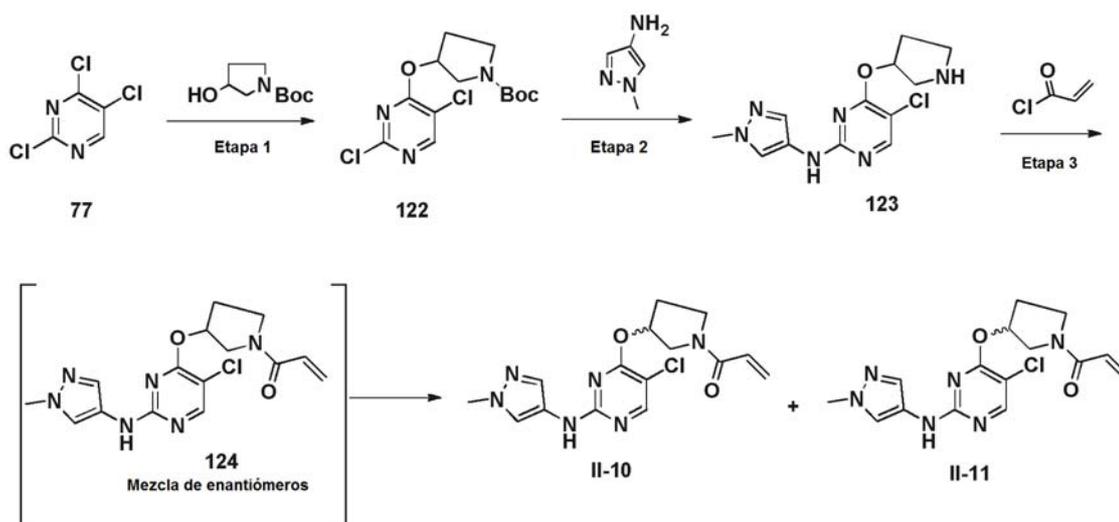
Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
II-3 (Enantiómero 1)		K	419,2	δ 9,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,37-7,30 (d, 1H), 6,69-6,48 (m, 3H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,83-2,48 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,44 (s a, 1H)
II-4 (Enantiómero 2)		K	419,2	δ 9,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,37-7,30 (d, 1H), 6,69-6,48 (m, 3H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,83-2,48 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,44 (s a, 1H)
11-5 (Enantiómero 1)		J	402,2	δ 8,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,37-6,35 (m, 1H), 6,07-6,03 (d, 16,4Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,09-3,82 (m, 3H), 3,01 (s a, 1H), 2,48-2,34 (m, 4H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 4H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H)
II-6 (Enantiómero 2)		J	402,2	δ 8,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,37-6,35 (m, 1H), 6,07-6,03 (d, 16,4Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,09-3,82 (m, 3H), 3,01 (s a, 1H), 2,48-2,34 (m, 4H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 4H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H)
II-7 (Racémico)		J	348,2	δ 9,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,62-6,48 (m, 1H), 6,15-6,05 (m, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 3,96-3,53 (m, 7H), 2,24-2,02 (m, 4H)
II-8		J	362,27	δ 9,06 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,76-6,78 (m, 1H), 6,11 (dd, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,48-4,51 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,16-3,17 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 2H)

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
II-9		J	376,10	δ 9,02 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,61-6,81 (m, 1H), 5,99-6,06 (m, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,27-4,30 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,94-2,97 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,19-1,33 (m, 2H)

Ejemplo 13: Síntesis de 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (II-10 y II-11)

5 Esquema 49:



Síntesis de 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (122)

10 A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina 77 (5 g, 27,25 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,1 g, 27,25 mmol) y carbonato potásico (11,3 g, 81,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción; la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando Combiflash con EtOAc al 0-20 % en hexano como disolvente para obtener un producto puro como 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 122 (2,8 g, rendimiento del 31 %). EM: 234,2 (M-Boc + H)⁺.

20 Síntesis de 5-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(pirrolidin-3-iloxi)pirimidin-2-amina (123)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general E.

25 El 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 109 y 1-metil-1H-pirazol-4-amina dieron 5-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(pirrolidin-3-iloxi)pirimidin-2-amina 123 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 52 %. EM: 295,3 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (II-10 y II-11)

30

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

La 5-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(pirrolidin-3-iloxi)pirimidin-2-amina 123 y cloruro de acrilóilo dieron la 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona 124 como una mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros se separaron adicionalmente por HPLC quiral usando un columna CHIRALPAK IA y la Fase móvil: n-hexano:EtOH (80:20) con un 0,01 % de DEA para obtener el enantiómero 1 (II-10) en forma de un sólido de color blanco con rendimientos del 6 % y el enantiómero 2 (II-11) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 7 %.

II-10: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,64-6,49 (m, 1H), 6,17-6,11 (m, 1H), 5,69-5,62 (m, 2H), 3,96-3,72 (m, 5H), 3,66-3,40 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 2H); EM: 349,3 (M+H)⁺

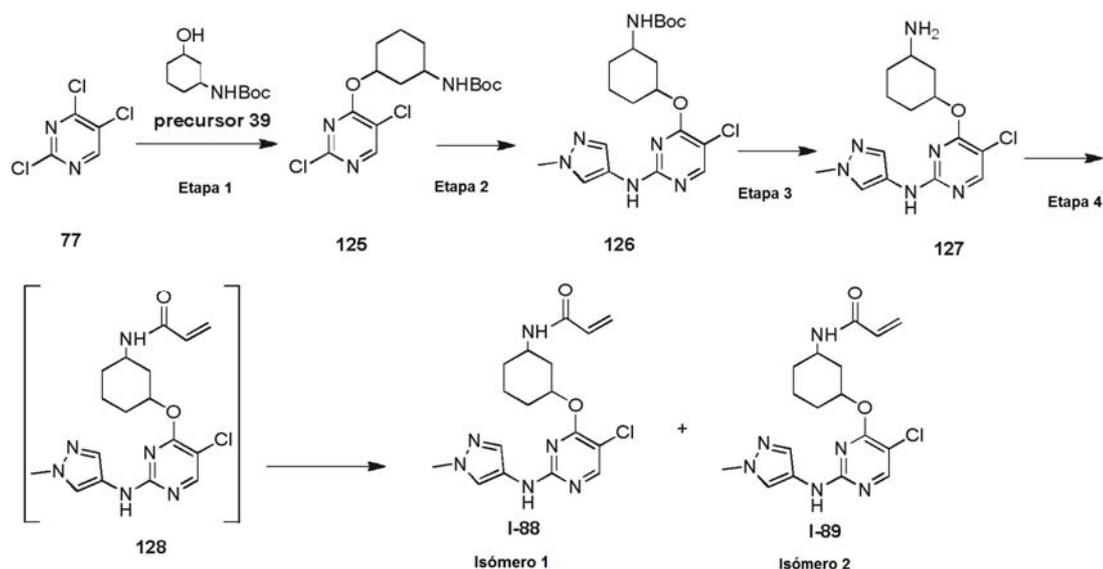
II-11: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,64-6,49 (m, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 5,69-5,63 (m, 2H), 3,98-3,78 (m, 5H), 3,66-3,27 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 2H); EM: 349,3 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar:

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
II-12 (Enantiómero 1)		J	363,3	δ 9,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 6,84-6,53 (m, 1H), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,67-5,46 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,89-3,50 (m, 7H), 2,1-1,5 (m, 5H)
II-13 (Enantiómero 2)		J	363,3	δ 9,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 6,84-6,53 (m, 1H), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,67-5,46 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,89-3,50 (m, 7H), 2,1-1,5 (m, 5H)

Ejemplo 14: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida Isómero 1 (I-88) y N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida Isómero 2 (I-89)

Esquema 50:



Síntesis de 3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (125)

A una mezcla de (3-hidrociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (precursor 39) (3,0 g, 16,5 mmol) en THF seco (20 ml)

en condiciones adecuadamente secadas e inertes, 2,4,5-tricloropirimidina 77 (4,2 g, 19,8 mmol) se añadió gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15-20 min a TA, seguido de la adición gota a gota de *tert*-butóxido potásico a 0 °C. La mezcla de reacción se controló adecuadamente por TLC. Después de 1 h, el material de partida se consumió, la reacción se interrumpió con agua fría a 0 °C y el material acuoso se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con EtOAc al 15-20 %-hexano para obtener (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo 125 (2,6 g, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido gomoso de color blanco. EM: 362,05 (M+H)⁺.

10 Síntesis de (3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (126)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general D.

15 El (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo 125 (1,2 g 3,4 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 (0,39 g 4,0 mmol) dieron el (3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo 126 en forma de un sólido de color pardo, que se llevó hacia adelante como tal para la siguiente etapa. EM: 423,20 (M+H)⁺.

20 Síntesis de 4-((3-aminociclohexil)oxi)-5-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2-amina (127)

25 A una suspensión agitada del compuesto (3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo 126 (1,2 g, 2,9 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota TFA (2 ml). El progreso de la reacción se controló por TLC y después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró por completo al vacío y se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con MeOH al 10 %-DCM para obtener la 4-((3-aminociclohexil)oxi)-5-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2-amina 127 en forma de un sólido de color blanco (0,30 g) con un rendimiento del 32 %. EM: 323,10 (M+H)⁺.

30 Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida (128)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

35 La 4-((3-aminociclohexil)oxi)-5-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina 127 (0,15 g, 0,47 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,043 g, 0,47 mmol) dieron dos de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida 128 como un compuesto racémico, que se purificó adicionalmente por HPLC quiral usando un sistema SUNFIRE (19 x 250) mm, 5 μ, caudal 18 ml/min eluyendo con un gradiente de agua-ACN que contenía un 0,1 % de TFA y se obtuvieron los isómeros 1 y 2. Isómero 1 (0,05 g) (I-88); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,16-6,23 (m, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 5,53-5,57 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,11-2,14 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,64 (m, 4H) y 1,25-1,36 (m, 1H); EM: 377,21 (M+H); Isómero 2 (15 mg) (I-89); δ 9,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 6,05-6,10 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 10,0 y 1,6 Hz, 1H), 5,12-5,13 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 4H) y 1,21 (m, 2H); EM: 377,18 (M+H).

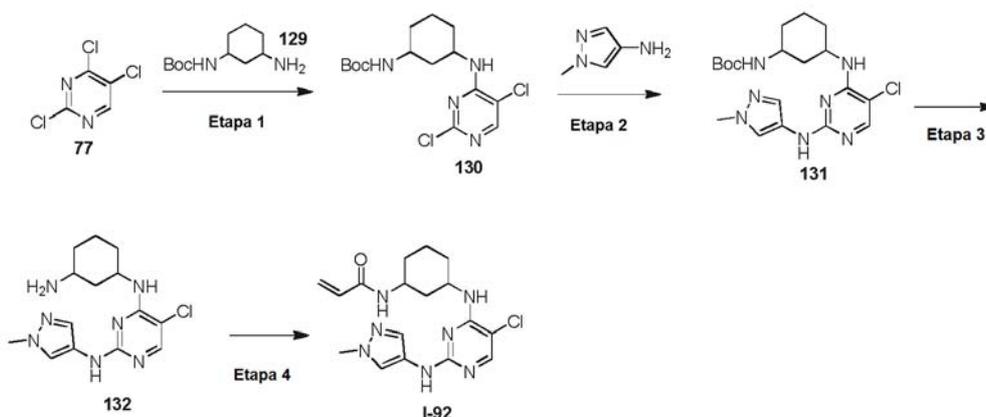
45 I-90 y I-91 se purificaron usando un sistema XBridge Shield (19 x 250) mm, 5 μ, caudal 18 ml/min, eluyendo con un gradiente de agua-ACN que contenía 5 mmol de bicarbonato de amonio (por litro).

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-90 (Isómero 1)		K	434,20	δ 9,61-9,56 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,54-6,47 (m, 1H), 6,04-5,99 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,99-2,98 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,29 (m, 1H)
I-91 (Isómero 2)		K	434,20	δ 9,59-9,55 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 6,03-5,99 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,03 (s, 2H), 2,17 (s, 7H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

Ejemplo 15: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (I-92)

Esquema 51:



5

Síntesis de (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (130)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general C.

10

La 2,4,5-tricloropirimidina 77 (10,0 g, 54,59 mmol) y (3-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo 129 (14,0 g, 65,42 mmol) dieron el (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 130 en forma de un sólido de color blanquecino (12,0 g, rendimiento del 61 %). EM: 361,2 (M+ H)⁺.

15 Síntesis de (3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (131)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general E.

20 El (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 130 (12,0 g, 33,32 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 dieron (3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 131 en forma de un material en bruto (10,0 g), que se llevó hacia adelante como tal sin purificación adicional. EM: 422,1 (M+H)⁺.

25 Síntesis de N4-(3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina (132)

30 A una solución enfriada con hielo de (3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 131 (10,0 g, material en bruto obtenido de la manera anterior) en MeOH (50 ml) y DCM (100 ml) se añadió una solución de HCl-1,4-dioxano (4 N, 20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (50 ml) y bicarbonato sódico saturado (50 ml) al residuo, seguido de la extracción con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por usando Combiflash con DCM al 5-8 % en MeOH como disolvente para obtener el producto puro como N4-(3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 132 (7,0 g, rendimiento del 55 % en 2 etapas). EM: 322,22 (M+H)⁺.

35

Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (I-92)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

40

45 La N4-(3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (1,0 g, 3,11 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,28 g, 3,11 mmol) dieron N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (I-92) en forma de un sólido de color blanco (0,58 g) con un rendimiento del 50 %, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,14-1,09 (m, 1H); EM: 376,5 (M+H)⁺.

45

Para los compuestos 1-102 y 1-103, el racemato se separó por purificación de HPLC quiral usando la Columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 μm); Fase móvil: nHexano: Etanol (75:25) con 0,1 % de DEA

50 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar usando el método general J y K.

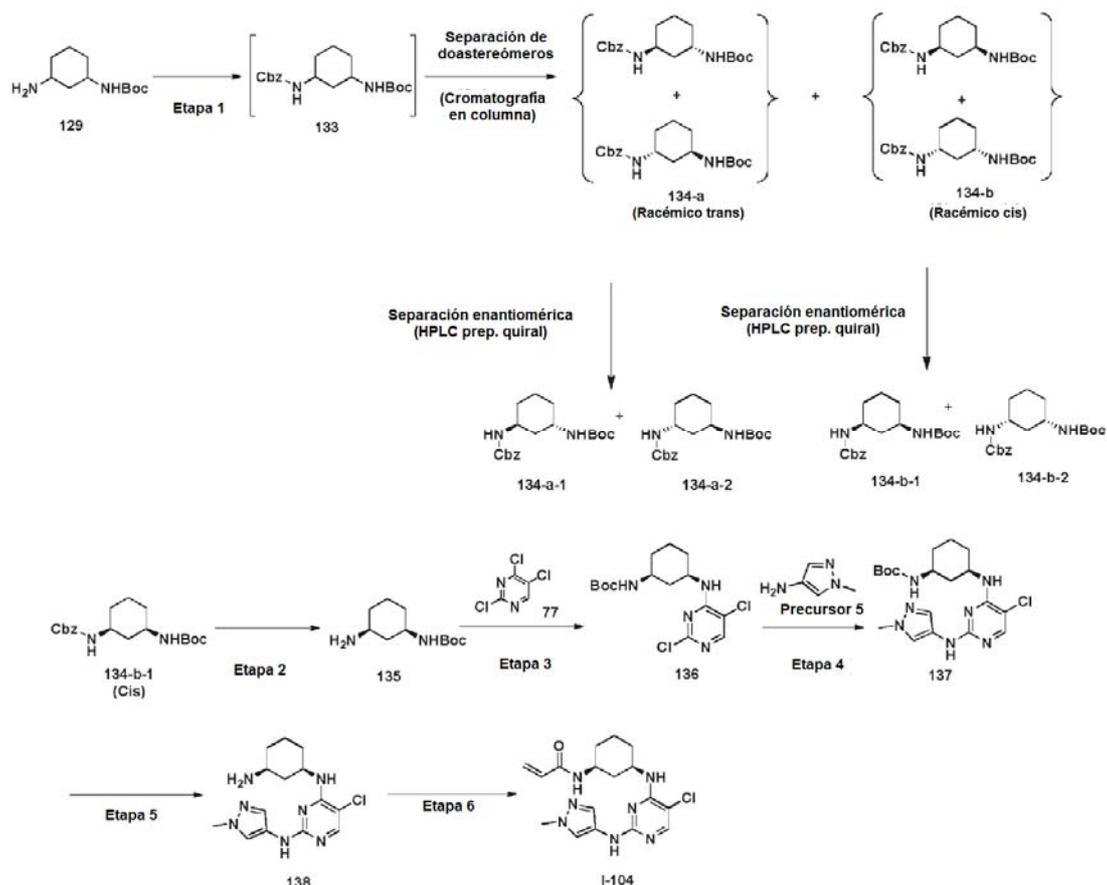
Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-93		J	362,11	δ 9,03 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,56-4,57 (m, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,94-2,13 (m, 3H), 1,84-1,87 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,43-1,46 (m, 1H)
I-94		J	376,48	δ 9,07 (s, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,28-6,35 (m, 2H), 6,06-6,10 (m, 1H), 5,55-5,58 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,64-1,75 (m, 8H)
I-95		J	410,08	δ 8,34 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 6,09-6,05 (d, 1H), 5,57-5,50 (m, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72-3,61 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 3H), 1,37-1,28 (m, 3H), 1,23-1,11 (m, 1H)
I-96		J	376,23	δ 9,29 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 6,08-6,05 (d, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 4,03 (s a, 1H), 3,71 (s, 4H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 3H), 1,39-1,34 (m, 3H), 1,15-1,09 (m, 1H)
I-97		J	410,12	δ 9,52 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,89-6,87 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,01 (s a, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 3H), 1,47-1,30 (m, 3H), 1,15-1,08 (m, 1H)
I-98		J	420,30	δ 9,29 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,23-6,17 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,58-5,55 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,05-4,04 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,43-1,33 (m, 3H), 1,14-1,06 (m, 1H).

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-99		J	433,41	δ 9,07 (s a, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,24-6,17 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 4,22-4,02 (m, 3H), 3,76 (s a, 1H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,15-1,13 (m, 1H)
I-100		J	356,17	δ 8,60 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,16-6,23 (m, 2H), 6,06 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H), 4,04-4,06 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,11-2,13 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 4H), 1,23-1,42 (m, 3H), 1,14-1,17 (m, 1H)
I-101		K	433,16	δ 9,05 (s a, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79-7,86 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 2,96-2,98 (m, 2H), 2,13 (m, 7H), 1,80 (s, 3H), 1,37 (m, 3H), 1,13 (m, 1H)
I-102 (diastereómero 1)		K	447,6	δ 8,9 (s a, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,53-6,46 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93 (d, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,0 (s a, 1H), 1,6-1,50 (m, 5H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,28-1,1 (m, 3H)
I-103 (diastereómero, 2)		K	447,5	8,94 (s a, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (s a, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 5,98 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s a, 1H), 2,95 (d, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,88-1,67 (m, 6H), 1,28-1,06 (m, 3H), 0,83-0,78 (m, 2H)

Ejemplo 16: N-((1S,3R)-3-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)acrilamida (I-104) (Enantiómero 3)

Esquema 52:

Síntesis de ciclohexano-1,3-diildicarbamato de *tert*-butilo bencilo (133)

- 5 A una mezcla de (3-aminociclohexil)carbamato de *tert*-butilo 129 (15 g, 70 mmol) y cloruro de benciloxicarbonilo (11,9 g, 106 mmol) en DCM (100 ml) a -20 °C se añadió gota a gota diisopropiletilamina (11,8 ml, 210 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a la misma temperatura y se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un material en bruto 133. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 9 % en hexano para obtener la primera fracción como una mezcla 1,3-trans racémica 134-a (3,10 g, rendimiento del 12,7 %) y la segunda fracción como una mezcla 1,3-cis racémica 134-b (6,80 g, rendimiento del 27,9 %).

Compuesto 134-a: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,36-7,37 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 3,76-3,84 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 4H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,29 (m, 2H). EM: 349,30 (M+H)⁺.

- 15 Compuesto 134-b: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,33-7,35 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,58 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,53 (s a, 2H), 2,27-2,30 (m, 1H), 1,98 (s a, 2H), 1,75-1,78 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,43 (m, 1H), 0,89-1,0 (m, 3H). EM: 349,30 (M+H)⁺.

- 20 Separación de éster *tert*-butílico del ácido [3-(S)-benciloxicarbonilamino-ciclohexil]-1-(S)-carbámico 134-a-1 y éster *tert*-butílico del ácido [3-(R)-benciloxicarbonilamino-ciclohexil]-1-(R)-carbámico de 134-a-2

El Compuesto 134-a se separó en dos compuestos enantioméricamente puros usando una columna Chiralpak IB (4,6 x 250) mm, 5 μ (fase móvil: IPA al 10 % en Hexano).

El Compuesto 134-a-1 (1,30 g, primera fracción) y el Compuesto 134-a-2 (1,4 g, segunda fracción).

- 25 Compuesto 134-a-1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,33-7,36 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1H), 3,76-3,84 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 4H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,29 (m, 2H). EM: 349,30 (M+H)⁺, [α]_D = -5,50° (c = 0,99 en CHCl₃).

Compuesto 134-a-2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,33-7,36 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1H), 3,76-3,84 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 4H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,29 (m, 2H). EM: 349,30 (M+H)⁺, [α]_D = +5,60° (c = 0,99 en CHCl₃).

- 30 Separación de éster *tert*-butílico del ácido [3-(R)-benciloxicarbonilamino-ciclohexil]-1-(S)-carbámico 134-b y éster *tert*-butílico del ácido [3-(S)-benciloxicarbonilamino-ciclohexil]-1-(R)-carbámico 134-b-2

El Compuesto 134-b se separó en dos compuestos enantioméricamente puros usando una columna Chiralpak IB (4,6 x 250) mm, 5 μ (fase móvil: IPA al 10 % en Hexano).

Compuesto 134-b-1: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3); δ 7,33-7,35 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,59 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,54 (s a, 2H), 2,28-2,31 (m, 1H), 1,98 (s a, 2H), 1,75-1,98 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,36 (m, 1H), 1,01-1,04 (m, 3H). EM: 349,30 (M+H) $^+$, $[\alpha]_D = -7,80^\circ$ (c = 1,20 en CHCl_3).

Compuesto 134-b-2: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3); δ 7,33-7,35 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,59 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,54 (s a, 2H), 2,28-2,31 (m, 1H), 1,98 (s a, 2H), 1,75-1,98 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,36 (m, 1H), 0,89-1,04 (m, 3H). EM: 349,30 (M+H) $^+$, $[\alpha]_D = +8,30^\circ$ (c = 1,20 en CHCl_3).

Síntesis de ((1R,3S)-3-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (135)

A una solución del compuesto 134-b-1 (2,60 g) en MeOH (100 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,80 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 de 0,28 MPa (40 psi) a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título 135 (1,30 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3); δ 4,45-4,55 (m, 1H), 3,47-3,48 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,09-2,11 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25-1,44 (m, 1H), 0,94-1,04 (m, 3H); EM: m/z 215,0 (M+H) $^+$.

Síntesis de ((1S,3R)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (136)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general C.

La 2,4,5-tricloropirimidina 77 (1,33 g) y ((1R,3S)-3-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo 135 (1,30 g) dieron el ((1S,3R)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 136 en forma de un sólido de color blanquecino (0,80 g, rendimiento del 36 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3); δ 8,14 (s, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 6,86-6,87 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,71-1,73 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,29-1,38 (m, 3H), 1,03-1,11 (m, 1H). EM: 361,12 (M+H) $^+$.

Síntesis de ((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (137)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general D.

El ((1S,3R)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 136 (0,85 g, 2,4 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 dieron el ((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 137 en forma de un sólido de color pardo (0,80 g), que se llevó hacia adelante a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 422,10 (M+H) $^+$.

Síntesis de N4-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (138)

A una solución enfriada con hielo de ((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 137 (0,80 g, 1,9 mmol) en MeOH (3 ml) y DCM (15 ml) se añadió una solución de HCl-1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (10 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml) al residuo, seguido de la extracción con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por usando un Combiflash con DCM al 5-8 % en MeOH como disolvente para obtener un producto puro como N4-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 138 (0,40 g, rendimiento del 52 % en 2 etapas). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6); δ 9,06 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,46 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 1,79 (s a, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 6H). EM: 322,0 (M+H) $^+$.

Síntesis de N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (1-104) (Enantiómero 3)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

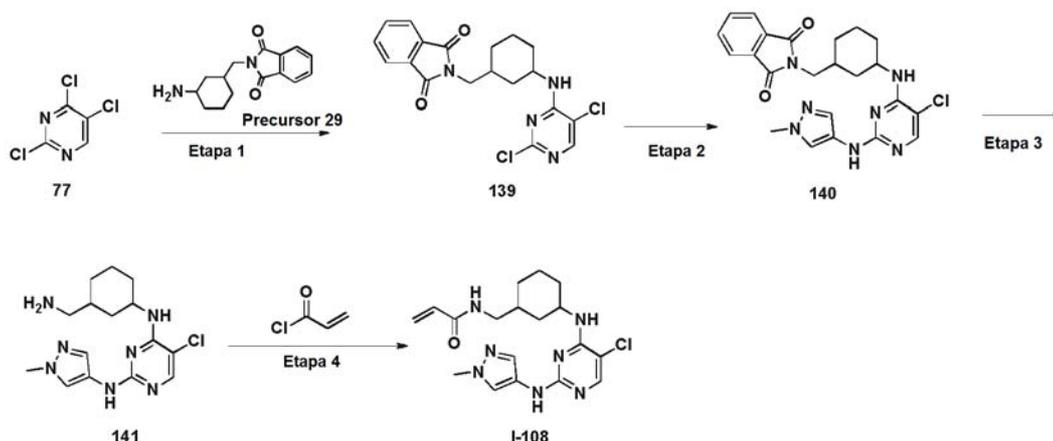
La N4-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 138 (0,35 g) y cloruro de acrilóilo dieron la N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (1-104) en forma de un sólido de color blanco (0,07 g) con un rendimiento del 17,5 %. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6); δ 9,06 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,16-6,23 (m, 1H), 6,04-6,08 (m, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,08-2,09 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,12-1,14 (m, 1H); EM: 376,2 (M+H) $^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar usando 134-a-1, 134-a-2, 134-b-2:

Comp. n.º	Estructura	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-105 (Enantiómero 4)		376,2	δ 9,06 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,16-6,23 (m, 1H), 6,04-6,08 (m, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,08-2,09 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,12-1,14 (m, 1H)
I-106 (Enantiómero 1)		376,2	δ 9,06 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,16-6,23 (m, 1H), 6,04-6,08 (m, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,08-2,09 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,12-1,14 (m, 1H)
I-107 (Enantiómero 2)		376,2	δ 9,06 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,16-6,23 (m, 1H), 6,04-6,08 (m, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,08-2,09 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,12-1,14 (m, 1H)

Ejemplo 17: Síntesis de N-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)acrilamida (I-108)

5 Esquema 53:



Síntesis de 2-((3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-1,3-diona (139)

10

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general C.

La 2,4,5-tricloropirimidina 77 (0,99 g, 5,4 mmol) y 2-((3-aminociclohexil) metil) isoindolin-1,3-diona precursor 29 (1,40 g, 5,4 mmol), dieron la 2-((3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-1,3-diona 139 en forma de un sólido de color blanco (0,92 g, rendimiento cuantitativo). EM: 404,99 (M+ H)⁺.

15

Síntesis de 2-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) ciclohexil) metil) isoindolin-1,3-diona (140)

20

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general D. La 2-((3-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino) ciclohexil) metil) isoindolin-1,3-diona 139 (0,9 g 2,2 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 dieron la

2-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) ciclohexil) metil) isoindolin-1,3-diona 140 en forma de un sólido de color blanquecino (0,72 g, rendimiento del 72 %). EM: 466,31 (M+ H)⁺.

Síntesis de N4-(3-(aminometil)ciclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina (141)

5 A una suspensión agitada del compuesto 140 (0,70 g, 1,50 mmol) en EtOH se añadió monohidrato de hidrazina (0,15 g, 3,0 mmol) y mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se controló por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se obtuvo un sólido lavando con EtOH. El filtrado se concentró al vacío; el residuo obtenido se repartió entre MEOH al 10 % en DCM y una solución al 10 % de NaOH. La capa orgánica se lavó
10 con agua y una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido de este modo se cristalizó usando éter para obtener el compuesto deseado N4-(3-(aminometil) ciclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 141 en forma de un sólido de color gris (0,27 g, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,04 (s a, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s a, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 3H), 1,51-1,32 (m, 3H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 1H). EM: 336,08 (M+ H)⁺.

Síntesis de N-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) amino) ciclohexil) metil) acrilamida (I-108).

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

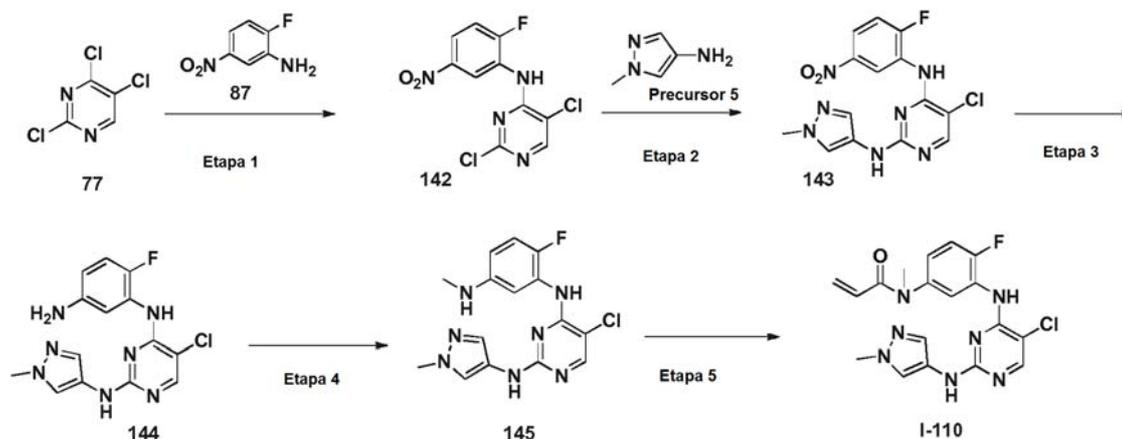
20 La N4-(3-(aminometil)ciclohexil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 141 (0,10 g, 0,29 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,027 g, 0,29 mmol) dieron N-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) amino) ciclohexil) metil) acrilamida (I-108) en forma de un sólido de color blanco (0,05 g) con rendimiento del 42 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,02 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,17-6,24 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,33-1,35 (m, 2H), 1,23 (m, 1H) y 1,05-1,13 (m, 1H); EM: 390,17 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de un modo similar:

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-109		K	447,25	δ 9,03 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,82-1,91 (m, 3H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,06-1,09 (m, 1H)

30 Ejemplo 18: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)-N-metilacrilamida (I-110)

Esquema 54:

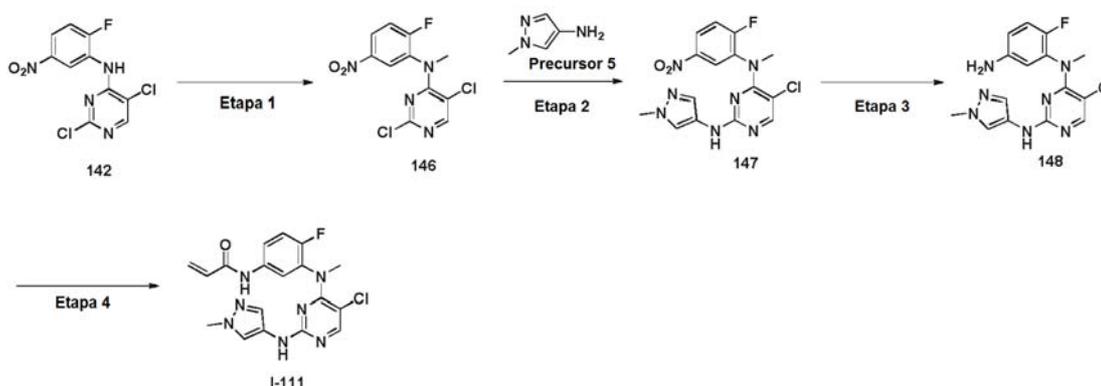


35

Síntesis de 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)pirimidin-4-amina (142)

- A una suspensión enfriada con hielo de una solución de NaH (5,20 g, 218 mmol) en THF (100 ml) se añadió 2-fluoro-5-nitroanilina (8,50 g, 54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a entre 0 °C y TA durante 15-20 min, seguido de la adición gota a gota de la 2,4,5-tricloropirimidina 77 (10,0 g, 54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido de este modo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 60 % en hexano) para obtener 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)pirimidin-4-amina 142 (9,25 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,45-9,47 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H); EM: 302,98 (M+H)⁺.
- 5
- 10 Síntesis de 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (143)
- El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general D.
- La 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)pirimidin-4-amina 142 (1,3 g 4,3 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 dieron la 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 138 en forma de un sólido de color blanquecino (0,85 g, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,17 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,15-6,99 (m, 3H), 6,60-6,53 (m, 2H), 3,61 (s, 3H).
- 15
- 20 Síntesis de N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (144)
- El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general H.
- La 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 143 (0,8 g 2,2 mmol) dio la N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 139 en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, rendimiento del 95 %). EM: 334,10 (M+H)⁺.
- 25
- Síntesis de 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-(metilamino)fenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (145)
- A una solución agitada de N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 144 (0,4 g, 1,2 mmol) en THF (20 ml) a TA se añadió formaldehído (0,15 g, 4,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se cargó una cantidad catalítica de ácido acético y la reacción se agitó a TA hasta que se consumió el material de partida. Después de la formación de imina, se añadió en porciones borohidruro sódico a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA y se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, la fase orgánica se secó y se concentró para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 55 % en hexano para obtener el compuesto del título 145 en forma de un sólido de color blanquecino (0,11 g, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,20 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,57-6,50 (m, 2H), 5,68 (s a, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,66-2,65 (m, 3H). EM: 348,08 (M+H)⁺.
- 30
- 35
- 40 Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)-N-metilacrilamida (I-110)
- El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.
- La 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-(metilamino)fenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 145 (0,10 g, 0,29 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,026 g, 0,29 mmol) dieron N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)-N-metilacrilamida (I-110) en forma de un sólido de color blanquecino (8 mg) con un rendimiento del 7 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s a, 1H), 8,96 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,02-7,44 (m, 5H), 6,14 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 3,59 (s, 3H) y 3,25 (s, 3H); EM: 402,09 (M+H)⁺.
- 45
- 50 Ejemplo 19: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-111)

Esquema 55:



Síntesis de 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N-metilpirimidin-4-amina (141)

- 5 A una solución agitada del compuesto 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil) pirimidin-4-amina 142 (2,0 g, 6,7 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,38 g, 10,05 mmol) y la solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de yoduro de metilo (1,38 g, 10,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo usando EtOAc (x 2). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 2 % en hexano) para obtener la 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N-metilpirimidin-4-amina 146 en forma de un sólido de color blanquecino (1,0 g, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52-8,54 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30-8,33 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 3,46 (s, 3H); EM: 316,90 (M+H)⁺.

15 Síntesis de 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina (147)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general D.

- 20 La 2,5-dicloro-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N-metilpirimidin-4-amina 146 (1,0 g 3,17 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 (0,37 g, 3,8 mmol) dieron 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 147 en forma de un sólido de color amarillo (0,90 g, rendimiento del 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (s a, 1H), 8,31-8,37 (m, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50 (s, 3H); EM: 378,04 (M+H)⁺.

25 Síntesis de N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (148)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general H.

- 30 La 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 147 (0,85 g, 2,20 mmol) dio la N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 148 en forma de un sólido de color blanquecino (0,23 g, rendimiento del 23 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,32 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,41-6,47 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); EM: 348,28 (M+H)⁺.

35 Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-111)

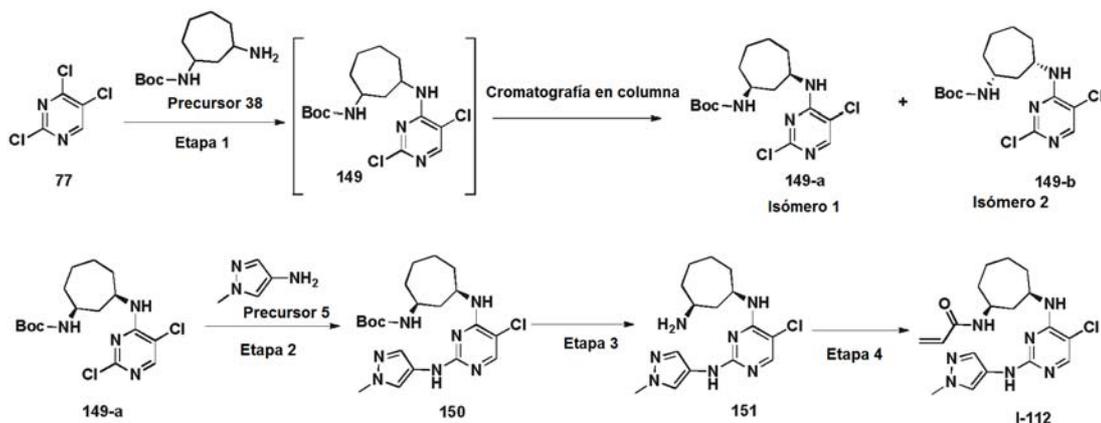
El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

- 40 La N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 148 (0,15 g, 0,44 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,048 g, 0,53 mmol) proporcionó N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-111) en forma de un sólido de color blanquecino (0,07 g) con un rendimiento del 41 %, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,25 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,56-7,66 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 6,34-6,41 (m, 1H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,76 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H) y 3,41 (s, 3H); EM: 402,10 (M+H)⁺.

- 45 Ejemplo 19: Síntesis de N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida (I-112) (Isómero 1, estereoquímica no confirmada)

50

Esquema 56:



Síntesis de ((1S,3R)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo (149-a) (Isómero 1, estereoquímica no confirmada) y ((1R,3S)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo (149-b) (Isómero 2, estereoquímica no confirmada)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general C.

La 2,4,5-tricloropirimidina 77 (1,50 g, 8,20 mmol) y el (3-aminocicloheptil)carbamato de *tert*-butilo precursor 38 (1,50 g, 6,60 mmol) proporcionó el (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo 149, que se purificó sobre gel de sílice (M 100-200). La primera fracción en eluirse (EtOAc al 17 %-hexano) se asignó arbitrariamente como ((1S,3R)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo 149-a (0,30 g) y la segunda fracción en eluirse (EtOAc al 30 %-hexano) se asignó como ((1R,3S)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo 149-b (0,15 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMOS- d_6); 149-a: δ 8,15 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 1,86-1,99 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,23-1,26 (m, 2H), 0,82-0,85 (m, 1H). EM: 375,20 (M+H) $^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMOS- d_6); 149-b: δ 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,45 (s a, 1H), 1,78-1,88 (m, 4H), 1,59-1,60 (m, 3H), 1,47-1,52 (m, 3H), 1,37 (s, 9H). EM: 375,20 (M+H) $^+$.

Síntesis de ((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo (150)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general D.

El ((1S,3R)-3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)cicloheptil) carbamato de *tert*-butilo 149-a (0,27 g, 0,72 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 (0,12 g, 0,87 mmol) dieron ((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo 150 (0,27 g, en bruto). El material en bruto se llevó hacia adelante sin purificación adicional. EM: 436,20 (M+H) $^+$.

Síntesis de N4-((1R,3S)-3-aminocicloheptil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (151)

A una solución de ((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)carbamato de *tert*-butilo 150 (0,27 g) en MeOH-DCM (1:2, 30 ml) se añadió una solución 4 M de HCl-1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó, se añadió una solución al 10 % de MeOH-DCM y se lavó secuencialmente con una solución saturada de NaHCO_3 y agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice (M 100-200, MeOH al 4 %-DCM) para obtener N4-((1R,3S)-3-aminocicloheptil)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 151 (0,15 g, rendimiento del 63 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color beige. EM: 336,0 (M+H) $^+$.

Síntesis de N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida (I-112)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J. La N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida 151 (0,15 g, 0,45 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,04 g, 0,45 mmol) proporcionaron N-((1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida (I-112) en forma de un sólido de color blanquecino (0,025 g) con un rendimiento del 15 %, RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,92-9,04 (s a, 1H), 8,05-8,12 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,80-6,82 (d, 1H), 6,17-6,24 (m, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 5,52-5,55 (m, 1H), 4,25 (s a, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,92-2,12 (m, 4H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,29-1,49 (m, 3H). EM: 390,17 (M+H) $^+$.

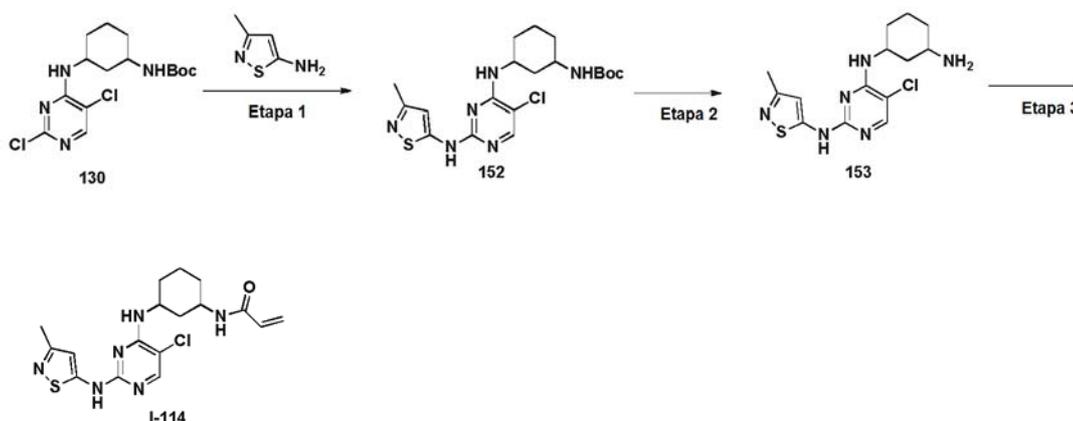
El siguiente compuesto se preparó de un modo similar usando 149-b:

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-113 (Isómero 2)		J	390,17	δ 8,93-9,08 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 5,52-5,55 (m, 1H), 4,20 (s a, 1H), 3,91 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,76-1,91 (m, 4H), 1,54-1,76 (m, 6H)

Ejemplo 20: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (I-114)

Esquema 57:

5



Síntesis de (3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il) amino) pirimidin-4-il) amino) ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo (152)

10 A una suspensión agitada de 3-metilisotiazol-5-amina (0,27 g, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió Cs₂CO₃ (1,80 g, 5,7 mmol) y (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 130 (0,70 g, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10-15 min, se cargó X-phos (0,046 g, 0,09 mmol), seguido de Pd₂(dba)₃ (0,18 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC y masa directa. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 5 %: DCM y a la capa orgánica se le dio un lavado con agua, seguido de un lavado con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con MeOH al 0-8 % en DCM para obtener (3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il) amino) pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 152 (0,33 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color pardo. EM: 438,97 (M+H)⁺.

20

Síntesis de N4-(3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina (153)

25 A una solución de (3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo 152 (0,32 g, 0,74 mmol) en MeOH-DCM (1:2, 30 ml) se añadió una solución 4 M de HCl-1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó, se añadió una solución al 10 % de MeOH-DCM y se lavó secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃ y agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter para obtener la N4-(3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina 153 (0,11 g, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 339,10 (M+H)⁺.

30 Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (I-114)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

35 La N4-(3-aminociclohexil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina 153 (0,11 g, 0,32 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,029 g, 0,32 mmol) proporcionó N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (I-114) en forma de un sólido de color beige (0,02 g) con un rendimiento del 16 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,03 (s a, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,17-6,23 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,83-2,11 (m, 4H), 1,41 (m, 3H), 1,11-1,13 (m, 1H).

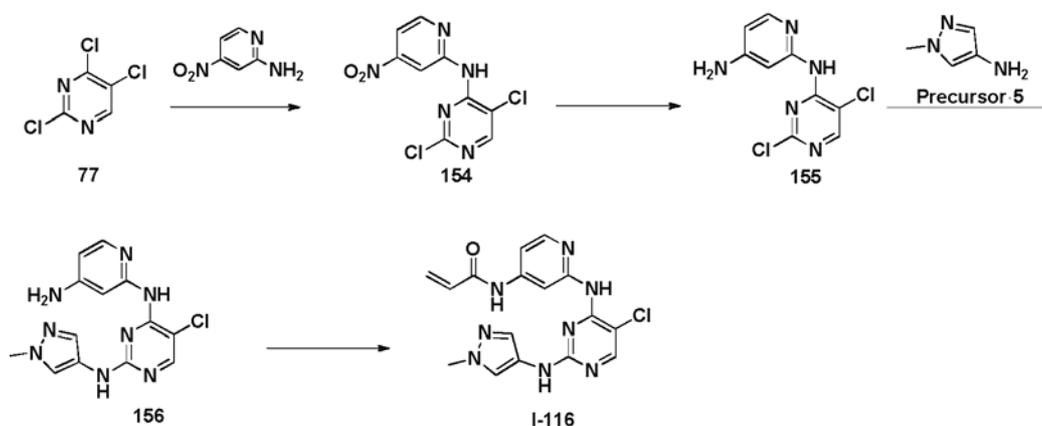
EM: 393,09 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de un modo similar:

Comp. n.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-115		K	450,15	δ 11,05 (s a, 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,49-6,56 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,28-4,31 (m, 1H), 3,73-3,74 (m, 1H), 2,95-2,96 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,83-1,98 (m, 5H), 1,39-1,41 (m, 3H)

5 **Ejemplo 21: Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida I-116**

Esquema 57:



10

Síntesis de 2,5-dicloro-N-(4-nitropiridin-2-il) pirimidin-4-amina (154)

A una solución agitada de NaH (0,58 g, 24,2 mmol), en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió 4-nitropiridin-2-amina (1,36 g, 9,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C-TA durante 15-20 min, seguido de la adición gota a gota de 2,4,5-tricloropirimidina (1,50 g, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo usando MeOH al 5 % en DCM dos veces. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener el material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, EtOAc al 15 %-hexano) para obtener la 2,5-dicloro-N-(4-nitropiridin-2-il) pirimidin-4-amina 154 en forma de un sólido de color pardo (0,30 g, rendimiento del 13 %). EM: 284,02 (M-H)⁺.

20

Síntesis de N2-(2,5-dicloropirimidin-4-il) piridin-2,4-diamina (155)

A una solución agitada de 2,5-dicloro-N-(4-nitropiridin-2-il) pirimidin-4-amina 154 (0,30 g, 1,05 mmol), en EtOH (16 ml) y agua (4 ml) se añadió polvo de hierro (0,22 g, 4,2 mmol) y cloruro de calcio (0,44 g, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM dos veces. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener el material en bruto. El producto en bruto se trituró con una mezcla de éter:MeOH para obtener la N2-(2,5-dicloropirimidin-4-il) piridin-2,4-diamina 155 en forma de un sólido de color blanquecino (0,12 g, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s a, 2H), 6,23-6,26 (m, 1H), EM: 256,04 (M+H)⁺.

30

Síntesis de N4-(4-aminopiridin-2-il)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina (156)

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general D.

35 La N2-(2,5-dicloropirimidin-4-il) piridin-2,4-diamina 155 (0,12 g 0,48 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina precursor 5 dieron la N4-(4-aminopiridin-2-il)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina 156 en forma de un sólido de color blanquecino (0,09 g, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,35 (s a, 3H), 6,34 (s, 1H), 6,06-6,00 (m, 2H), 3,75 (s, 3H); EM: 317,15 (M+H)⁺.

40 Síntesis de N-(2-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) amino)piridin-4-il)acrilamida (I-116)

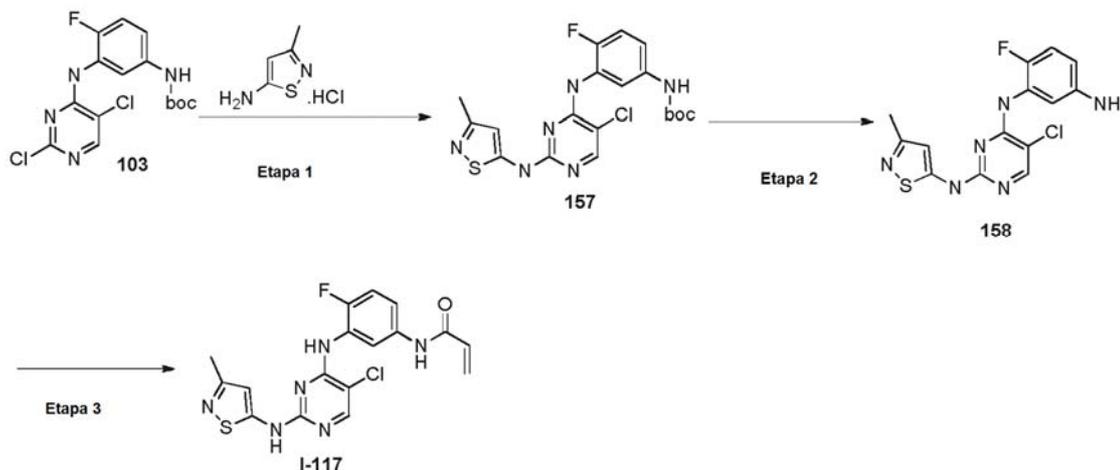
El compuesto del título se preparó de una manera similar al método general J.

La N4-(4-aminopiridin-2-il)-5-cloro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2,4-diamina 156 (0,11 g, 0,35 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,026 g, 0,35 mmol) dieron N-2-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-4-il)acrilamida (I-116) en forma de un sólido de color blanco (0,018 g, rendimiento del 14 %), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 6,43-6,50 (m, 1H), 6,29-6,33 (m, 1H), 5,86 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,62 (s a, 3H); EM: 371,41 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (1-117)

10

Esquema 58:



15 Síntesis de (3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (157)

A una solución de (3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (103) (0,6 g, 1,60 mmol) en 1,4 dioxano (10 ml) se añadieron 3-metilisotiazol-5-amina.HCl (0,29 g, 1,93 mmoles), carbonato de cesio (1,04, 3,21 mmoles) y X-phos (0,186 g, 0,16 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó en una atmósfera de N₂ durante 30 min, se añadió Pd₂dba₃ y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de Celite, se lavó DCM, el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó usando un sistema biotage con DCM al 100 % como disolvente para obtener un producto puro como (3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (157) (0,66 g, rendimiento del 91,6 %). CLEM calc. [M+H]⁺ 451,1, observada 451,1.

20

25

Síntesis de N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina (158)

A una solución de (3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (157) (0,5 g, 1,1 mmoles) en DCM (15 ml) se enfrió 0 °C, se añadió lentamente TFA (1,26 g, 11,09 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se añadieron agua (10 ml) y bicarbonato sódico sat. (10 ml) al residuo y se extrajo con DCM (3x50 ml), la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (10 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por usando Combiflash con DCM al 100 % como disolvente para obtener un producto puro como N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il) pirimidin-2,4-diamina (158) (0,25 g, rendimiento del 64,26 %). CLEM calc. [M+H]⁺ 351,05, encontrada 351,1

30

35

Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (1-117)

40

El compuesto del título se preparó en de una manera sustancialmente similar al procedimiento general J.

La N4-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il) pirimidin-2,4-diamina (158) y cloruro de acrilóilo dieron N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida (I-117) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 20 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,97 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30-7,25 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44-6,39 (m, 1H), 6,26-6,22 (d, 1H), 5,76-5,73 (d, 1H), 2,16 (s, 3H); CLEM calc. [M+H]⁺ 405,06, encontrada 405,1. Pureza de HPLC 98,46 %.

45

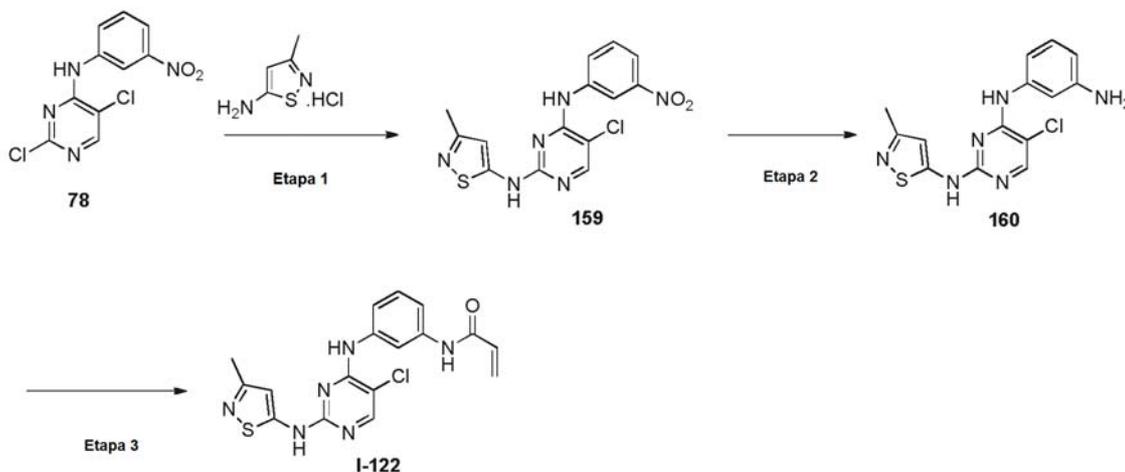
Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar

Comp. N.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-118		J	389,1	δ 10,87 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33-7,29 (t, 1H), 6,44-6,39 (m, 1H), 6,37-6,22 (d, 1H), 5,76-5,74 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 1,93 (s, 3H)
I-119		J	403,1	δ 10,14 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,18-7,13 (t, 1H), 6,45-6,41 (m, 1H), 6,27-6,22 (d, 1H), 5,76-5,73 (d, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 3H);
I-120		J	427	δ 11,52 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,44-6,37 (m, 1H), 6,26-6,21 (d, 1H), 5,75-5,73 (d, 1H)
I-121		J	416,1	δ 12,26 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33-7,29 (t, 1H), 6,44-6,40 (m, 1H), 6,25-6,21 (d, 1H), 5,75-5,73 (d, 1H)

Ejemplo 23: N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (1-122)

Esquema 59:

5

Síntesis de 5-cloro-N₂-(3-metilisotiazol-5-il)-N₄-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (159)

- 10 A una solución de 2,5-dicloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (78) (0,75 g, 2,60 mmol) en 1,4 dioxano (12 ml) se añadieron 3-metilisotiazol-5-amina.HCl (0,475 g, 3,1 mmoles), carbonato de cesio (1,71 g, 5,26 mmol) y Xanthophos (0,304 g, 0,526 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó en una atmósfera de N₂ durante 30 min, se añadió

Pd₂dba₃ y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se filtró a través de celite, se lavó con DCM, el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por usando un sistema Biotage con DCM al 100 % como disolvente para obtener un producto puro como 5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (159) (0,45 g, rendimiento del 47,1 %). CLEM calc. [M+H]⁺ 363,7, observada 363,1.

Síntesis de N4-(3-aminofenil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina (160)

A una solución de 5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(3-nitrofenil) pirimidin-2,4-diamina (159) (0,3 g, 0,826 mmol) en etanol (10 ml) se añadió cloruro estanoso anhidro (0,313 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 78 °C. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se añadieron agua (10 ml) y bicarbonato sódico sat. (10 ml) al residuo y se extrajeron con EtOAc (3x50 ml), la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (10 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por usando Combiflash con DCM al 100 % como disolvente para obtener un producto puro como N4-(3-aminofenil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina (160) (0,16 g, rendimiento del 58,39 %).

Síntesis de N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-122)

El compuesto del título se preparó en de una manera sustancialmente similar al procedimiento general J.

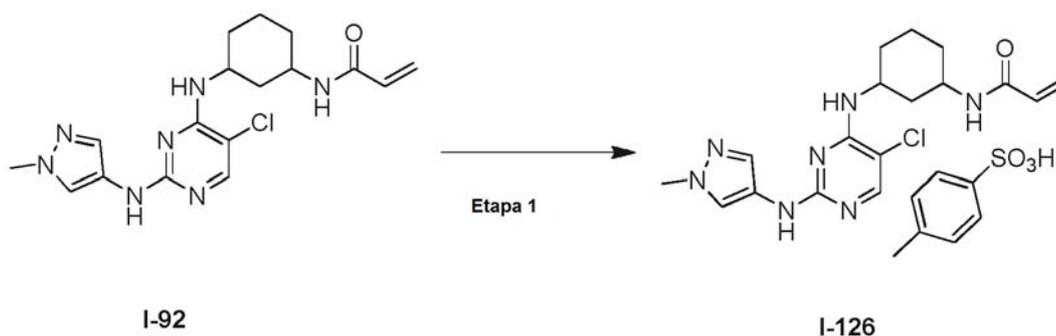
La N4-(3-aminofenil)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina (160) y cloruro de acrilóilo dieron la N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (I-122) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 24,13 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,95 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s a, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,25-6,21 (d, 1H), 5,75-5,72 (d, 1H), 2,19 (s, 3H);); CLEM calc. [M+H]⁺ 387,87, encontrada 387,4. Pureza de HPLC 97,91 %.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar

Comp. N.º	Estructura	Método de síntesis	CLEM (M+1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
I-123		J	387,1	δ 10,99 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,46-6,39 (m, 1H), 6,25-6,21 (d, 1H), 5,74-5,72 (d, 1H), 2,16 (s, 3H).
I-124		J	387,1	δ 11,11 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,49 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30-7,26 (t, 1H), 6,46-6,40 (m, 2H), 6,26-6,21 (m, 1H), 5,75-5,72 (dd, 1H), 2,18 (s, 3H).
I-125		J	371,2	δ 10,85 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56-7,54 (d, 1H), 7,36-7,31 (t, 1H), 7,21-7,19 (d, 1H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,25-6,21 (d, 1H), 5,75-5,70 (m, 2H), 1,96 (s, 3H).

30 Ejemplo 24: 4-Metilbencenosulfonato de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (1-126)

Esquema 60:



Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (1-126)

5

A una solución de (E)-N-(3-(3-bencil-7-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-2-oxo-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (1-92) (0,087 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió el ácido 4-metilbencenosulfónico correspondiente (0,087 mmol) a 10 °C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente orgánico se concentró y el sólido obtenido se lavó con n-pentano y se secó al vacío para obtener el compuesto del título 1-126 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 55 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,81 (s a, 1H), 8,07-8,06 (d, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,09-7,07 (d, 2H), 6,21-6,14 (m, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 5,56-5,53 (d, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s a, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s a, 1H), 1,81-1,79 (m, 3H), 1,50-1,33 (m, 3H). CLEM calc. [M-PhMeSO₃H]⁺ 376,1, encontrada 376,1. Pureza de HPLC 99,28 %

15

Ejemplo 25: Actividad biológica: Protocolo de ensayo EGFR T790M

Objetivo: El objetivo del experimento es encontrar la CI₅₀ para los compuestos usando el método HTRF.

20

Reactivos para el ensayo enzimático:

1. Tampón de ensayo enzimático: HEPES 60 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 5 mM, filtrar usando un tamaño de poro de 0,2 μm, almacenar a 4 °C. Suplementos (añadir recién preparados al tampón enzimático): Preparar una reserva de DTT 1M, reserva de BSA al 5 % y Na₃VO₄ 0,1M almacenada a 4 °C. Tampón de ensayo enzimático 50 ml, 100 μl de DTT 1 M, 500 μl de BSA al 5 %, 50 μl de Na₃VO₄ 0,1M.

25

2. GST-hEGFR (L858R), activo: EGFR (T790M/L858R), activo (Proquinase), reserva 3,6 μM; 2,5 nM en el ensayo final.

3. Precursor de gastrina-biotinilado: Péptido biotinilado precursor de gastrina (Tyr87) (EEAY * GWM), Cell Signaling Tech 1310, lote-7, Se quiere 0,5 μM final en el ensayo

30

4. ATP: Reserva 10 mM en 100 μl de tampón de ensayo enzimático pH 7,4 recién preparado, se quiere 5 μM en el ensayo final.

5. Compuestos de prueba: Disolver los polvos en DMSO al 100 % hasta una concentración de reserva final de 10 mM (volumen en μl para añadir para 10 mM = mg de polvo X 10⁵/PM). La concentración final del comp. en la placa de ensayo comienza a 10 μM.

35

Reactivos para el ensayo HTRF:

1. Tampón HTRF: Tris-HCl 50 mM, pH -7,5, NaCl 100 mM, BSA al 0,1 %, Tween20 al 0,05 %, EDTA 0,5 mM, filtrar usando un tamaño de poro de 0,2 μm, almacenar a 4 °C. Phycolink® Estreptavidina-Alfalicocianina (SA-APC) Prozyme, n.º cat. PJ25S, lote n.º 896 085, 2,06 mg/ml, La concentración de APC es 11,6 μM, la concentración de estreptavidina es de 15,5 μM. Se desea 12 nM final en el ensayo (basado en la concentración de estreptavidina).

40

2. Europio-W1024-PT-66 anticuerpo antifosfo-tirosina: Perkin Elmer (AD0068), IgG1 monoclonal que reconoce la reserva del péptido de fosfotirosina de 100 μg/ml. Se quiere 0,1 nM final en el ensayo.

45

Procedimiento de ensayo

1. Realizar la dilución del compuesto por TECAN según el esquema anterior.

2. Añadir 16 μl de compuesto diluido a la placa de ensayo usando TECAN

3. Añadir 10 μl de mezcla enzimática a cada pocillo, excepto mins.

50

4. Añadir 20 μl de sustrato y mezcla de ATP en cada pocillo de la placa de ensayo manualmente.

5. Incubar la placa a temperatura ambiente durante 60 minutos con agitación.

6. Mientras tanto, preparar la mezcla HTRF y añadir 75 μl a la placa HTRF.

7. Cuando termina la incubación, transferir 10 μl de la mezcla de reacción a la placa de ensayo de HTRF e incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación.

8. Tomar la lectura en Pherastar (ext 337nm, em 665 y 620 nm).

9. Analizar los resultados usando el prisma Graphpad después de calcular el factor z, ventana de señal y % de inhibición para obtener la CI_{50} .

5 Ejemplo 26:

La Tabla 1 muestra la actividad de los compuestos de la presente invención en el ensayo de inhibición de EGFR (L858R y T790M). Los compuestos que tienen una $CI_{50} < 10$ nM se designan como "A"; 10-100 nM se designan como "B"; y > 100 nM como "C".

10

Tabla 1: Datos de inhibición bioquímica de EGFR (L858R y T790M)

N.º de comp.	EGFR (L858R+T790M)
I-1	A
I-2	C
I-3	B
I-4	B
I-5	B
I-6	C
I-7	B
I-8	C
I-9	C
I-10	B
I-11	C
I-12	B
I-13	B
I-14	C
I-15	B
I-16	A
I-17	C
I-18	B
I-19	A
I-20	B
I-21	A
I-22	B
I-23	C
I-24	B
I-25	C
I-26	C
I-27	C
I-28	C
I-29	C
I-30	C
I-31	B

(continuación)

N.º de comp.	EGFR (L858R+T790M)
I-32	B
I-33	C
I-34	A
I-35	A
I-36	B
I-37	C
I-38	C
I-39	A
I-40	B
I-41	B
I-42	C
I-43	B
I-44	C
I-45	B
I-46	C
I-47	A
I-48	B
I-49	B
I-50	C
I-51	C
I-52	C
I-53	C
I-54	C
I-55	C
I-56	C
I-57	C
I-58	A
I-59	C
I-60	B
I-61	B
I-62	A
I-63	C
I-64	B
I-65	B
I-66	B
I-67	B
I-68	B

(continuación)

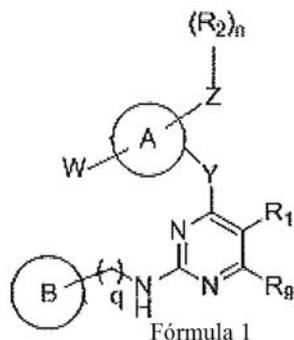
N.º de comp.	EGFR (L858R+T790M)
I-69	A
I-70	A
I-71	B
I-72	B
I-73	B
I-74	C
I-75	B
I-76	B
I-77	B
I-78	B
I-79	B
I-80	B
I-81	C
I-82	B
I-83	C
I-84	C
I-85	A
I-86	A
I-87	B
I-88 (Isómero 1)	C
I-89 (Isómero 2)	C
I-90 (Isómero 1)	C
I-91 (Isómero 2)	C
I-92	B
I-93	C
I-94	C
I-95	B
I-96	C
I-97	C
I-98	C
I-99	C
I-100	C
I-101	c
I-102 (diastereómero 1)	C
I-103 (diastereómero 2)	C
I-104 (enantiómero 3)	B
I-105 (enantiómero 4)	C

(continuación)

N.º de comp.	EGFR (L858R+T790M)
I-106 (enantiómero 1)	C
I-107 (enantiómero 2)	C
I-108	C
I-109	C
I-110	C
I-111	A
I-112 (Isómero 1)	C
I-113 (Isómero 2)	B
I-114	B
I-115	C
I-116	B
I-117	A
I-118	B
I-119	C
I-120	C
I-121	C
I-122	A
I-123	B
I-124	B
I-125	B
I-126	C
II-1 (enantiómero 1)	C
II-2 (enantiómero 2)	C
II-3 (enantiómero 1)	C
II-4 (enantiómero 2)	C
II-5 (enantiómero 1)	C
II-6 (enantiómero 2)	C
II-7 (racémico)	C
II-8	C
II-9	C
II-10 (enantiómero 1)	C
II-11 (enantiómero 2)	C
II-12 (enantiómero 1)	C
II-13 (enantiómero 2)	C

REIVINDICACIONES

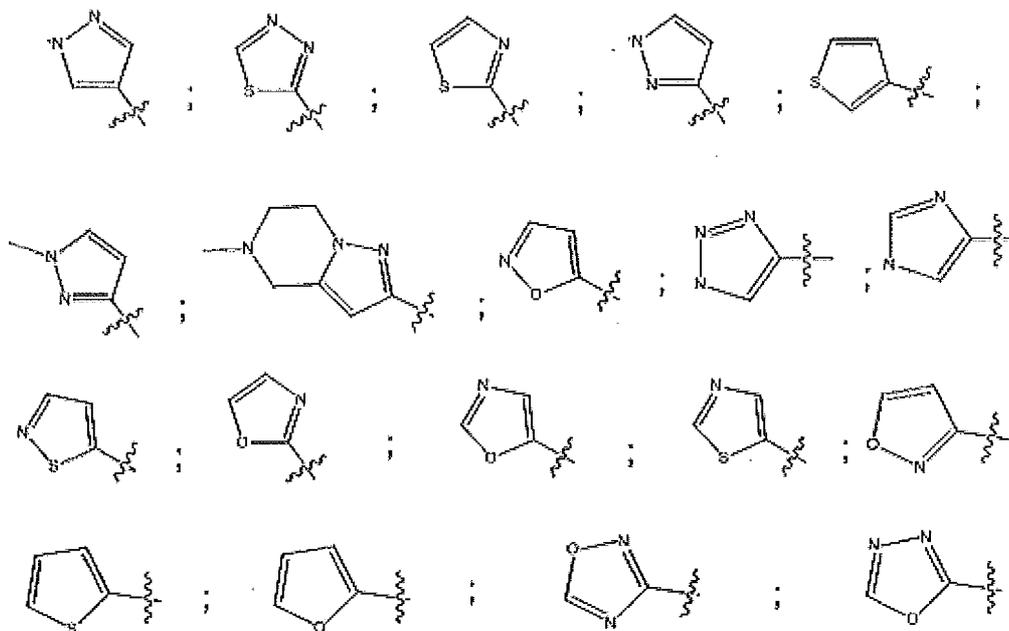
1. Un compuesto representado por la Fórmula I



5

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato de los mismos, en la que, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloarilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloarilo C₄₋₁₀ con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

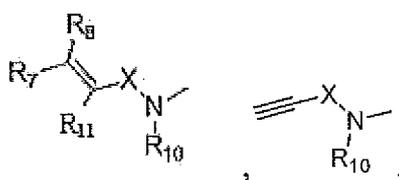
10 el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en

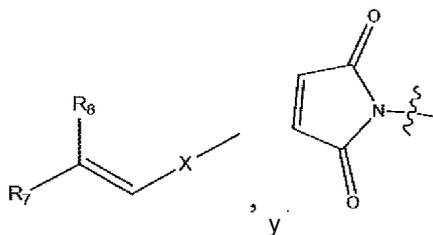


15

20 en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_a-R_a)C(R_aR_a)N(R_a)_p, C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₃, arilo C₅₋₃, heteroarilo C₅₋₃, alquilcicloalquilo C₃₋₃, alquilheterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

25 W se selecciona entre el grupo que consiste en





X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

5 R₁₀ es H o alquilo;

Y se selecciona entre el grupo de -O-, -NR- y -S-; donde R se selecciona entre H, alquilo;

Z está ausente o es -O-;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆;

10 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sin sustituir, haloalquilo;

15 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₃, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_a-R_a)C(R_aR_a)N(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a' y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

20 en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O).

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano; R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

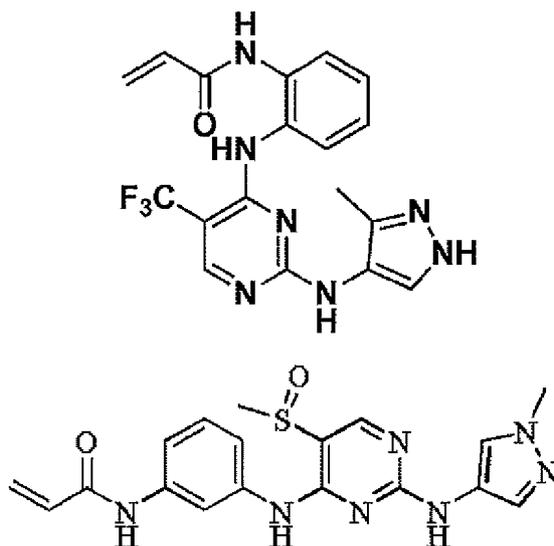
25 R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a R_a', tomados juntos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, anillo heterocicloalquilo C₄₋₆;

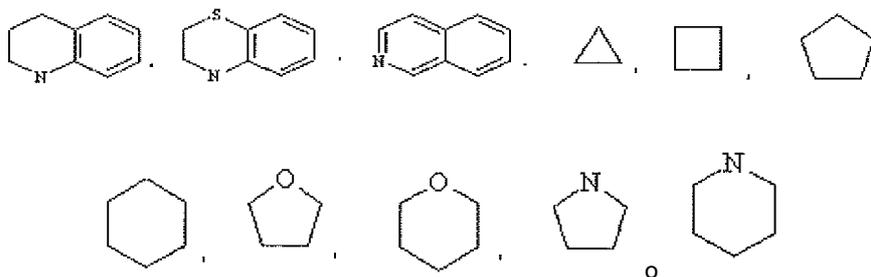
q es de 0 a 1;

n es 0, 1 y 2; y

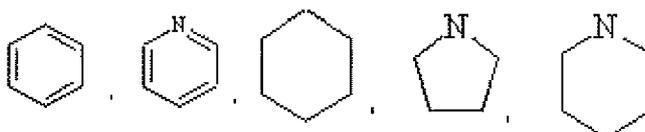
p es 1, 2, 3 o 4,

30 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

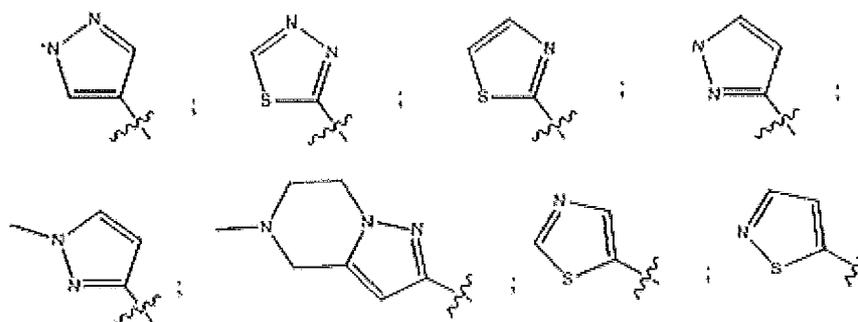




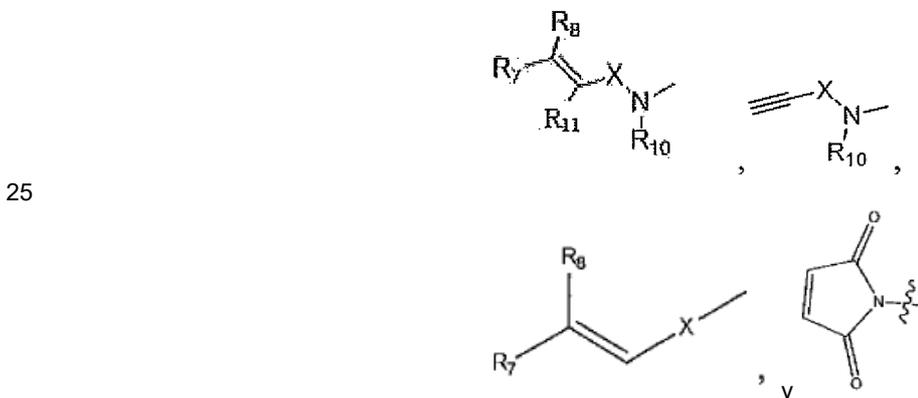
5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en



10 el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



15 en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_a-R_a)C(R_aR_a)N(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₃, arilo C₅₋₃, heteroarilo C₅₋₃, alquilocicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S; en el que cicloalquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están adicionalmente sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O); W se selecciona entre el grupo que consiste en



25 Z está ausente o es O-;
 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₆. X es -C(O)- o -S(O)₂- o -S(O)-;
 30 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;
 R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sin sustituir, haloalquilo;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

R₁₀ es H o alquilo;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NR- y -S-; en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo; R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₃, alcoxialquilo, ciano, -C(R_aR_aR_a'), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_a-R_a)C(R_aR_a)N(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a' y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

en los que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O, S está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, -C(O).

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo y ciano; R_a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

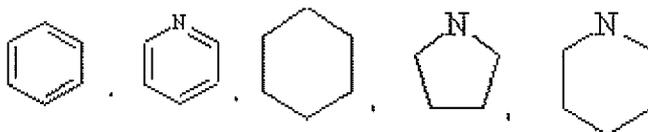
R_a' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_a y R_a', tomados juntos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₄₋₆.

q es de 0 a 1;

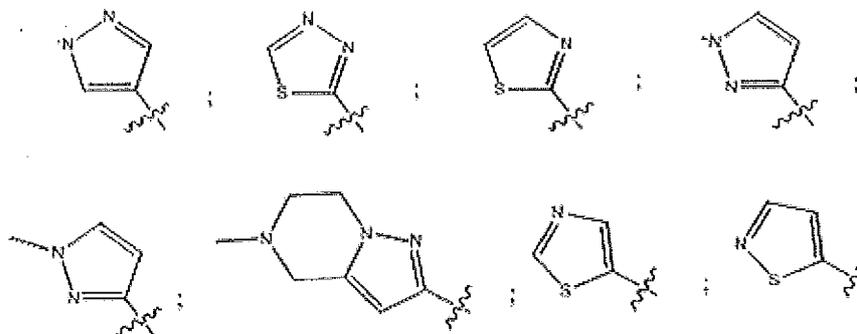
n es 0, 1 y 2;

p es de 1 a 4;

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo, en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en

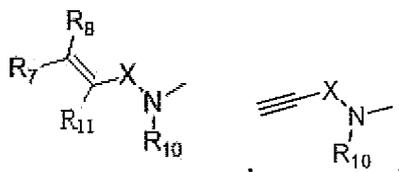


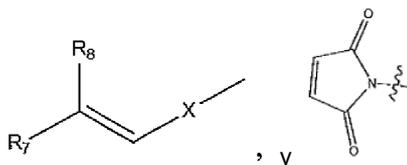
el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, -C(R_aR_aR_a), -C(R_aR_a)[C(R_aR_a)]_nOC(R_a)_p, -S(O)_pC(R_a)_p, -C(R_aR_a)C(R_a-R_a)N(R_a')_p, -C(R_aR_a)C(R_aR_a)OR_a', cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, alquilcicloalquilo C₃₋₆, alquil heterocicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico con heteroátomos seleccionados entre N, O; en el que cicloalquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más de los grupos seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, OH, -C(O);

W se selecciona entre el grupo que consiste en





Z está ausente;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.

5 X es -C(O)- o -S(O)₂;

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -CH₂NR_aR_a;

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ y heterocicloalquilo C₄₋₇; o

10 R₇ y R₈, tomados juntos, forman un cicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo y cicloalquilo C₃₋₆; R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcocalquilo y ciano; R₁₁ es hidrógeno;

15 Y se selecciona entre el grupo el grupo que consiste en -O- y -NR-; en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo. R₁₀ es H o alquilo;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, halógeno y OH;

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

q es 0;

20 n es 0, 1 y 2;

p es de 1 a 4

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo, que se selecciona entre un grupo que consiste en:

25

N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

30

N-(3-((5-cloro-2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-ciclohexilidenoacetamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((3,5-dimetil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

35

N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metacrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-metoxi-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-metil-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

40

N-(3-((2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-fluoro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

45

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)amidoamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

N-(3-((5-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;

50

N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-(4,4-

difluorociclohexilideno)acetamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-(dihidro-2H-piran-

4(3H)-ilideno)acetamida;

N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)-2-

55

ciclohexilidenoacetamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-

ciclohexilidenoacetamida;

N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-

ciclobutilidenoacetamida;

- N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-ciclopentilidenoacetamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- 5 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)propiolamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-fluoroacrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-cloro-5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- 10 N-(3-((5-fluoro-2-((1-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(3-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- 15 N-(3-((2-((5-(azetidín-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida, acetato, sal
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-oxopiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- 20 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- 25 2-ciclohexilideno-N-(3-((5-fluoro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acetamida;
- (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)but-2-enamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
- 30 N-(3-((5-cloro-2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida, sal 2,2,2-trifluoroacetato;
- 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona;
- N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)etenosulfonamida;
- 35 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)etenosulfonamida;
- N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)acrilamida;
- N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)acrilamida;
- N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)acrilamida;
- 40 N-(5-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)fenil)acrilamida;
- 45 N-(6-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida;
- N-(6-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida;
- N-(6-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida;
- N-(3-((5-ciclopropil-2-((1-metil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- 50 N-(3-((5-cloro-2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((3,5-dimetil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- 55 N-(3-((5-cloro-2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-metoxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N-(3-((5-cloro-2-((2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- 60 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
- 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 65 (E)-1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero

- 1);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 2);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 5 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 1);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 2);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 1);
 1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Enantiómero 2);
 10 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(5-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)acrilamida;
 N-(3-(1-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)fenil)acrilamida;
 (E)-N-(3-(1-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 15 N-(3-((5-cloro-6-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida (Isómero 1);
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)acrilamida (Isómero 2);
 20 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Isómero 1);
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Isómero 2);
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclopentil)acrilamida;
 25 N-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((5-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 30 N-(3-((5-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 N-(3-((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 (E)-N-(1R,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (diastereómero 1);
 35 (E)-N-(1R,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (diastereómero 2);
 N-(1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 3);
 N-(1R,3S)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 4);
 N-(1R,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 1);
 40 N-(1S,3S)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida (Enantiómero 2);
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)acrilamida;
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)-N-metilacrilamida;
 45 N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(1S,3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida (Isómero 1);
 N-(1R,3S)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)cicloheptil)acrilamida (Isómero 2);
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida;
 (E)-N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
 50 N-(2-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piridin-4-il)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisoxazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3,4-dimetilisoxazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((5-clorotiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 55 N-(3-((5-cloro-2-((5-cianotiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-4-fluorofenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((5-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 N-(3-((5-cloro-2-((3-metilisoxazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
 60 1-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-(3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazo)-4-il)amino)pirimidin-4-y))amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; y
 4-metil-bencenosulfonato de N-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida.

- 65 6. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvatos, o hidratos del mismo, para su uso en el tratamiento

de una enfermedad asociada con las quinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

5 7. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvatos, o hidratos del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con cáncer de pulmón microcítico o no microcítico o cáncer de próstata o cabeza y cuello o cáncer de mama o afecciones relacionadas con cáncer.

10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más otras composiciones farmacéuticas.

9. Un proceso de preparación de compuestos de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato o hidrato del mismo.