

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 359**

51 Int. Cl.:

A01N 43/00	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)
A01N 43/54	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2014 PCT/US2014/015256**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14124230**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014 E 14749051 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2953457**

54 Título: **Inhibidores de ERK y sus usos**

30 Prioridad:

08.02.2013 US 201361762408 P
14.03.2013 US 201361785126 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2021

73 Titular/es:

CELGENE CAR LLC (100.0%)
AON House, 30 Woodbourne Avenue
Pembroke HM 08, BM

72 Inventor/es:

HAQ, NADIA;
NIU, DEQIANG;
PETTER, RUSSELL C.;
QIAO, LIXIN;
SINGH, JUSWINDER y
ZHU, ZHENDONG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 805 359 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

Inhibidores de ERK y sus usos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica prioridad para la solicitud provisional de EE.UU. número 61/785.126, presentada el 14 de marzo de 2013 y solicitud provisional de EE.UU. número 61/762.408, presentada el 8 de febrero de 2013.

Campo técnico de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de las quinasas ERK, por ejemplo, una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y usos de dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto muy favorecida en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio son las proteínas quinasas.

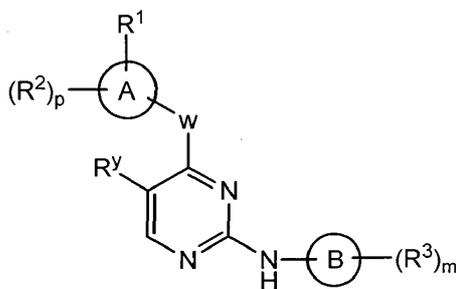
15 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden clasificar en familias por los sustratos que fosforilan (p. ej., proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.).

20 Los procesos implicados en el crecimiento tumoral, progresión y metástasis son mediados por rutas de señalización que son activadas en las células cancerosas. La ruta de ERK tiene una función central en la regulación del crecimiento de células de mamífero al transmitir señales extracelulares de los receptores de tirosina quinasa de la superficie celular unidos al ligando, tales como la familia erbB, PDGF, FGF y el receptor de tirosina quinasa VEGF. La activación de la ruta de ERK es a través de una cascada de sucesos de fosforilación que empieza con la activación de Ras. La activación de Ras conduce al reclutamiento y activación de Raf, una serina-treonina quinasa. Después Raf activado fosforila y activa MEK1/2, que después fosforila y activa una o ambas de ERK1 y ERK2. Cuando se activan, una o ambas ERK1 y ERK2 fosforilan varios objetivos corrientes abajo implicados en una multitud de sucesos celulares, que incluyen cambios en el citoesqueleto y la activación transcripcional. La ruta de ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular, y se cree que la ruta de ERK/MAPK se activa con frecuencia en muchos tumores. Los genes Ras, que están secuenciados arriba de una o ambas de ERK1 y ERK2, están mutados en varios tipos de cáncer, incluidos los tumores colorrectales, melanoma, de mama y pancreáticos. La alta actividad de Ras va acompañada de una elevada actividad de ERK en muchos tumores humanos. Además, las mutaciones de BRAF, una serina-treonina quinasa de la familia Raf, están asociadas con una mayor actividad de quinasa. Se han identificado mutaciones en BRAF en melanomas (60%), cánceres de tiroides (más de 40%) y cánceres colorrectales.

35 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por sucesos mediados por proteínas quinasas como se ha descrito antes. Por consiguiente, sigue siendo necesario encontrar inhibidores de proteína quinasa útiles como agentes terapéuticos. El documento WO2009/158571 describe inhibidores de proteínas quinasas, composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos y métodos para usar los mismos. Además, el documento US2010/249092 describe compuestos útiles como inhibidores de proteínas quinasas.

Resumen de la invención

45 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula VIII como se define en la reivindicación 1 y composiciones de los mismos, así como a los compuestos como se definen en las reivindicaciones 7 y 8 y composiciones de los mismos, con realizaciones preferidas que se exponen en las reivindicaciones dependientes. Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de una o ambas de ERK1 y ERK2. Los compuestos de esta descripción tienen la fórmula general I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno del anillo A, anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^y , W, m y p, con respecto a la fórmula anterior, es como se define y describe en las realizaciones del presente documento. En ciertas realizaciones, R^1 es un grupo funcional de sitio activo.

5 Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por sucesos mediados por proteínas quinasas. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento.

10 Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 proporciona la SEQ ID NO. 1, que es la secuencia de aminoácidos de ERK1.

La figura 2 proporciona la SEQ ID NO. 3, que es la secuencia de aminoácidos de ERK2.

15 Descripción detallada de determinadas realizaciones

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona inhibidores irreversibles de una o ambas de ERK1 y ERK2 y sus conjugados. En algunas realizaciones, dichos compuestos incluyen los de las fórmulas descritas en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada variable es como se define y describe en el presente documento.

2. Compuestos y definiciones:

25 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general antes, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Además, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

30 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "carbocíclico", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6

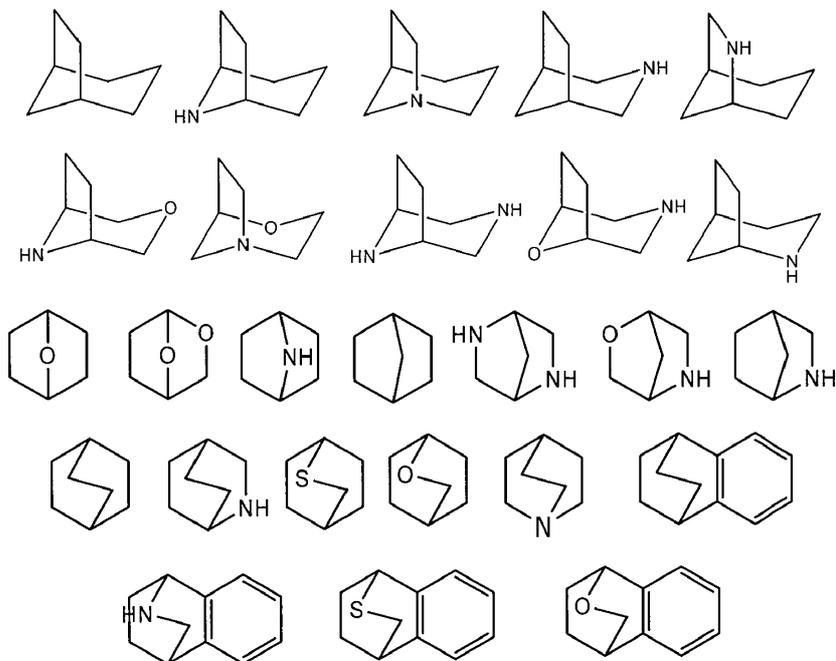
35 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "carbocíclico" (o "cicloalifático" o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3 - C_8 que está completamente saturado o que

40 contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "bicíclico con puente" se refiere a cualquier sistema de anillo

ES 2 805 359 T3

bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Según lo definido por la IUPAC, un "puente" es una cadena de átomos no ramificada o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo de la cadena principal del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos de la cadena principal (excluyendo hidrógeno). En algunas realizaciones, un grupo bicíclico con puente tiene 7-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos grupos bicíclicos con puente son bien conocidos en la técnica e incluyen los grupos que se exponen a continuación donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique lo contrario, un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se expone para grupos alifáticos. Adicional o alternativamente, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de bicíclicos con puente incluyen:



La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

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

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

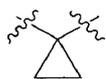
El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "ciclopropenilo" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la



siguiente estructura:

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

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo de arilo". En ciertas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático y los grupos de ejemplo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalamidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

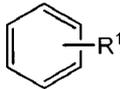
Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más grande, p. ej., "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada del nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos de arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los grupos de ejemplo incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con las expresiones "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de cuyas expresiones incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las partes de alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

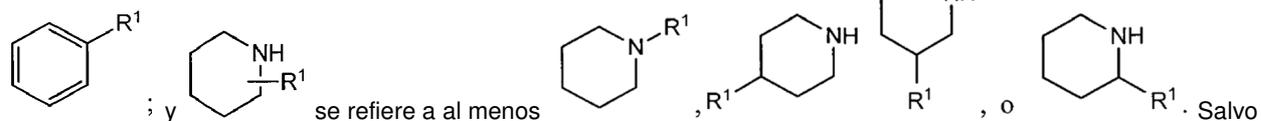
Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros estable que es saturado o parcialmente insaturado,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

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

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

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. "Sustituido" se aplica a uno

o más hidrógenos que son explícitos o implícitos de la estructura (p. ej.,  se refiere a al menos



que se indique de otra forma un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, grupo alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - (anillo de heteroarilo de 5-6), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6-miembros, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos R° presentes independientes, considerados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico de 3-12-miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define más adelante.

Sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado considerando dos R° presentes junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$, $-(\text{halogenoR}^\circ)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{O}(\text{halogenoR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-\text{OSiR}^\circ_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, o $-\text{SSR}^\circ$ en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halogeno-" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de grupo C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6-miembros, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$ ("oxo"), $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\circ_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $=\text{NR}^\circ$, $=\text{NOR}^\circ$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{O}-$, o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{S}-$, en donde cada caso independientemente de R° se selecciona de hidrógeno, grupo C_{1-6} alifático que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6-miembros no sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{O}-$, en donde cada caso independiente de R° se selecciona de hidrógeno, grupo C_{1-6} alifático que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-\text{R}^\circ$, $-(\text{halogenoR}^\circ)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{halogenoR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halogeno-" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente grupo C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$;

en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, grupo C₁₋₆ alifático que puede estar sustituido como se define más adelante, -OPh no sustituido, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R[†], considerados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3-12-miembros no sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, -R*, -(halogenoR*), -OH, -OR*, -O(halogenoR*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR₂, o -NO₂, en donde cada R* no está sustituido o cuando está precedido por "halogeno-" está sustituido solo con uno o más halógenos y es independientemente grupo C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

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

Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, un resto de grupo funcional de sitio activo, R¹, de un compuesto proporcionado comprende uno o más átomos de deuterio.

Como se usa en el presente documento, el término "irreversible" o "inhibidor irreversible" se refiere a un inhibidor (es decir, un compuesto) que se puede unir covalentemente a una quinasa de una manera sustancialmente no reversible. Es decir, mientras que un inhibidor reversible se puede unir a (pero generalmente no puede formar un enlace covalente con) una quinasa y, por lo tanto, se puede disociar de una quinasa, un inhibidor irreversible permanecerá sustancialmente unido a una quinasa una vez que se haya producido la formación del enlace covalente. Los inhibidores irreversibles normalmente presentan *dependencia del tiempo*, de modo que el grado de inhibición aumenta con el tiempo que el inhibidor está en contacto con la enzima. En ciertas realizaciones, un inhibidor irreversible permanecerá sustancialmente unido a una quinasa una vez que se haya producido la formación del enlace covalente y permanecerá unido durante un periodo de tiempo que es más largo que la vida de la proteína.

Los expertos en la materia conocen métodos para identificar si un compuesto está actuando como un inhibidor irreversible. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a análisis cinético enzimático del perfil de inhibición del compuesto con una quinasa, el uso de espectrometría de masas del objetivo del fármaco proteico modificado en presencia del compuesto inhibidor, exposición discontinua, también conocida como "lavado", experimentos, y el uso de marcaje, tal como inhibidor radiomarcado, para mostrar la modificación covalente de la enzima, así como otros

métodos conocidos por un experto en la técnica.

Un experto en la técnica reconocerá que ciertos grupos funcionales reactivos pueden actuar como "grupos funcionales de sitio activo". Como se usa en el presente documento, la expresión "funcional de sitio activo" o "grupo funcional de sitio activo" se refiere a un grupo funcional presente en un compuesto de la presente invención en donde ese grupo funcional es capaz de unirse covalentemente a un resto de aminoácido (tal como cisteína, lisina, histidina, u otros restos capaces de modificación covalente) presentes en el bolsillo de unión de la proteína objetivo, inhibiendo así irreversiblemente la proteína. Se apreciará que el grupo -L-Y, tal como se define y describe en el presente documento, proporciona dichos grupos funcionales de sitio activo para inhibir de forma covalente e irreversible la proteína. En ciertos casos, se usa un "pro-grupo funcional de sitio activo" en lugar de un grupo funcional de sitio activo. Dicho pro-grupo funcional de sitio activo se convierte en un grupo funcional de sitio activo in vivo o in vitro.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une y/o inhibe una quinasa con afinidad medible. En ciertas realizaciones, un inhibidor tiene una IC_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μ M, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM.

Las expresiones "afinidad medible" e "inhibición medible", como se usan en el presente documento, significan un cambio medible en una actividad de quinasa entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y una quinasa, y una muestra equivalente que comprende una quinasa, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que tienen suficiente estabilidad para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (p. ej., administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

La mención de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos mencionados. La mención de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o partes de la misma.

3. Descripción de realizaciones de ejemplo:

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona inhibidores irreversibles de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2. Los compuestos de la invención comprenden un grupo funcional de sitio activo, designado como R^1 , como se describe en el presente documento. Sin estar limitados por ninguna teoría en particular, se cree que dichos grupos R^1 , es decir, los grupos funcionales de sitio activo, son particularmente adecuados para la unión covalente a un resto de cisteína clave en el dominio de unión de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2. Un experto en la técnica apreciará que una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2, y mutantes de las mismas, tienen un resto de cisteína en el dominio de unión. Sin estar limitados por ninguna teoría en particular, se cree que la proximidad de un grupo funcional de sitio activo a la cisteína de interés facilita la modificación covalente de esa cisteína por el grupo funcional de sitio activo.

Los restos de cisteína de interés también se pueden describir por una parte de identificación de la secuencia de aminoácidos objetivo que incluye la cisteína de interés. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la Cys183 de ERK1 se caracteriza por que la Cys183 es la cisteína insertada en la secuencia de aminoácidos de ERK1. La figura 1 proporciona la SEQ ID NO. 1, que es la secuencia de aminoácidos de ERK1. La Cys183 se proporciona más claramente en la secuencia de aminoácidos abreviada a continuación, donde la Cisteína 183 se resalta en negrita con subrayado:

SEQ ID NO. 2: NLLINTTCDL **KIC(183)**DFGLARI.

La Cys166 de ERK2 se caracteriza por que la Cys166 es la cisteína insertada en la secuencia de aminoácidos de ERK2. La figura 2 proporciona la SEQ ID NO. 3, que es la secuencia de aminoácidos de ERK2. La Cys166 se proporciona más claramente en la secuencia de aminoácidos abreviada a continuación, donde la cisteína 166 se resalta en negrita con subrayado:

SEQ ID NO. 4: KPSNLLLNTT CDL**KIC(166)**DFGL.

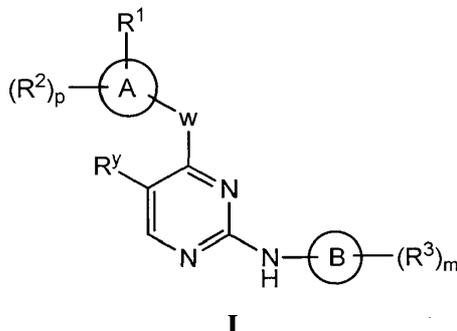
En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención incluyen un grupo funcional de sitio activo caracterizado porque los compuestos proporcionados modifican covalentemente una o más de la Cys 183 de ERK1 o Cys166 de ERK2.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención incluyen un grupo funcional de sitio activo caracterizado porque los compuestos proporcionados se unen a un objetivo de Cys183 de ERK1 o Cys166 de ERK2, inhibiendo de ese modo irreversiblemente la quinasa.

ES 2 805 359 T3

Por lo tanto, en algunas realizaciones, el grupo funcional de sitio activo R¹ se caracteriza por que el resto -L-Y, como se define y se describe a continuación, es capaz de unirse covalentemente a un resto de cisteína inhibiendo por lo tanto de manera irreversible la enzima. En algunas realizaciones, el residuo de cisteína es Cys183 de ERK1. En algunas realizaciones, el residuo de cisteína es Cys166 de ERK2. En algunas realizaciones, es tanto Cys183 de ERK1 como Cys166 de ERK2. Un experto en la técnica reconocerá que son adecuados una variedad de grupos funcionales de sitio activo, como se definen en el presente documento, para dicha unión covalente. Dichos grupos R¹ incluyen, pero no se limitan a los descritos en el presente documento y representados más adelante.

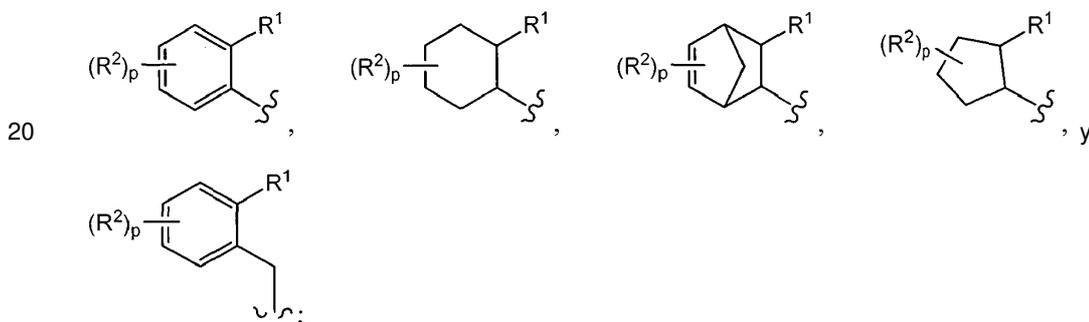
Según un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula I,



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico 7-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que opcionalmente tiene puente, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

el anillo A se selecciona de



R¹ es un grupo funcional de sitio activo, en donde cuando el anillo A es un anillo monocíclico, entonces R¹ está unido a un átomo adyacente a donde está unido W;

cada R² es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno, o -OR;

el anillo B (a) es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico de 7-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo, un anillo heterocíclico bicíclico 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

(b) está ausente y (R³)_m está unido a -NH-;

cada R³ se selecciona independientemente de -R, -Cy, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂NR, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)-OR, -C(O)C(O)R, -P(O)(R)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂; o dos grupos R³ en el mismo átomo de carbono juntos forman -C(O)-, -C(S)-, o -

C(N-R)-;

5 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

10 dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cy es un anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

15 R^y es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno, halogenoalquilo, -CN, -C(O)R', -C(O)N(R')₂, -C(=N-R'')R' o -N(R')₂;

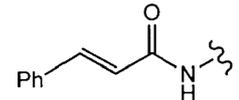
cada R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

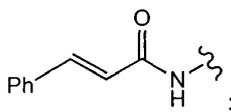
R'' es hidrógeno o -OR;

W es -O-, -NH-, -S-, -CH₂-, o -C(O)-; y

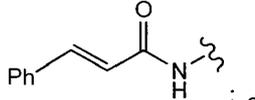
20 m y p son cada uno independientemente 0-4;

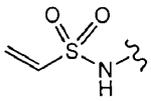
en donde:

(a) cuando R^y es Cl y el anillo B es fenilo para-sustituido con morfolina, entonces R¹ no es  ;

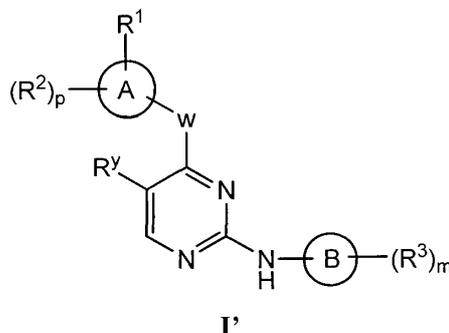
(b) cuando R^y es Cl y el anillo B es fenilo di-sustituido con metoxi, entonces R¹ no es  ;

25 (c) cuando R^y es Cl y el anillo B es un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, entonces

R¹ no es  ; o

(d) cuando R^y es F y el anillo B es fenilo tri-sustituido con metoxi, entonces R¹ no es  .

De acuerdo con un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula I',

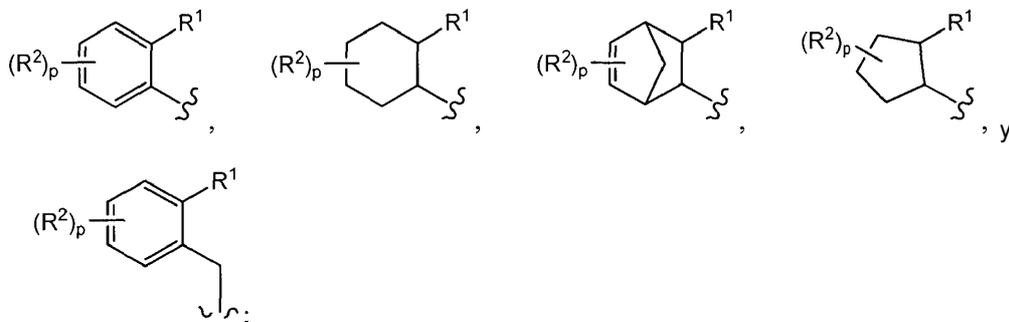


ES 2 805 359 T3

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico de 7-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que opcionalmente tiene puente, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

10 el anillo A se selecciona de



R¹ es un grupo funcional de sitio activo, en donde cuando el anillo A es un anillo monocíclico, entonces R¹ está unido a un átomo adyacente a donde está unido W;

15 cada R² es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -CN, halógeno, -OR, o -L¹-R^x;

L¹ es una cadena hidrocarbonada C₁₋₆ lineal o ramificada en donde una o dos unidades de metileno de L¹ se sustituyen opcional e independientemente por -Hy-, -N(R²)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, o -SO₂-, -N(R²)C(O)-, -C(O)N(R²)-, -N(R²)SO₂-, o -SO₂N(R²)-;

20 -Hy- es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado bivalente que tiene 1-2 nitrógenos;

cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^x es un anillo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroaromático que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^x está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, -C(O)R², -C(O)CH₂OR², -C(O)OR², -OC(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(R²)₂, -OR², -SR², -SO₂R², -N(R²)₂, -N(R²)C(O)R², -N(R²)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o -SO₂N(R²)₂;

25 El anillo B (a) es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico de 7-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

(b) está ausente y (R³)_m está unido a -NH-;

35 cada R³ se selecciona independientemente de -R-, -Cy, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂NR, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)-OR, -C(O)C(O)R, -P(O)(R)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂; o dos grupos R³ en el mismo átomo de carbono forman juntos -C(O)-, -C(S)- o -C(N-R)-;

40 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar

ES 2 805 359 T3

un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

- 5 Cy es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^y es hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno, halogenoalquilo, -CN, -OR, -C(O)R', -C(O)N(R')₂, -C(=N-R'')R' o -N(R')₂;

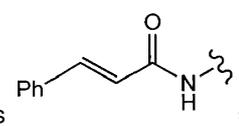
- 10 cada R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

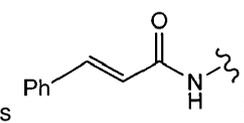
R'' es hidrógeno o -OR;

W es -O-, -NH-, -S-, -CH₂-, o -C(O)-; y

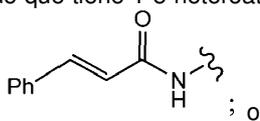
m y p son cada uno independientemente 0-4;

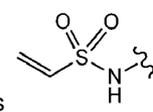
en donde:

- 15 (a) cuando R^y es Cl y el anillo B es fenilo para-sustituido con morfolina, entonces R¹ no es  ;

- (b) cuando R^y es Cl y el anillo B es fenilo di-sustituido con metoxi, entonces R¹ no es  ;

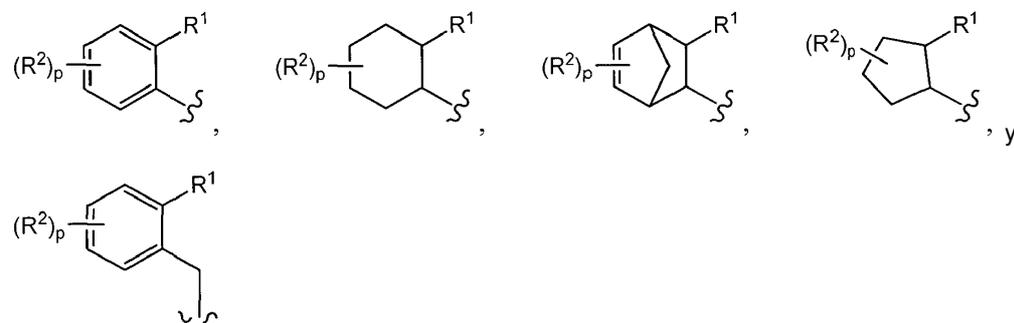
(c) cuando R^y es Cl y el anillo B es un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, entonces

R¹ no es  ; o

- 20 (d) cuando R^y es F y el anillo B es fenilo tri-sustituido con metoxi, entonces R¹ no es  .

En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

- 25 el anillo A se selecciona de



En ciertas realizaciones, el anillo A es fenilo.

- 30 En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6

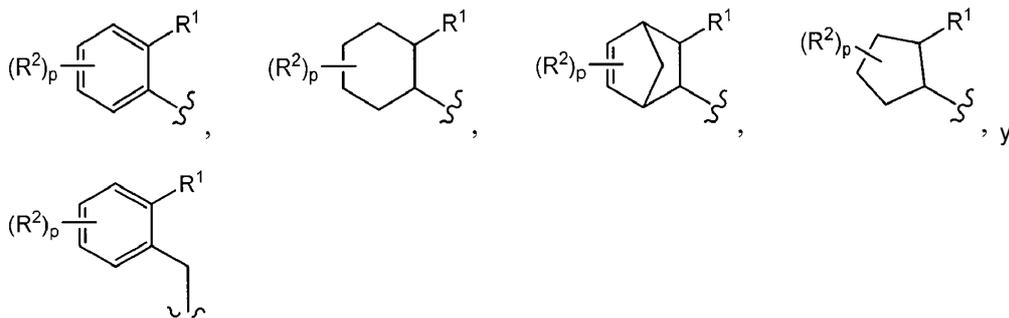
miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico de 7-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que opcionalmente tiene puente, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

5

En algunas realizaciones, el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

10

El anillo A se selecciona de



15

Como se ha definido antes, R¹ es un grupo funcional de sitio activo. En algunas realizaciones, R¹ está unido a un átomo adyacente a donde está unido W.

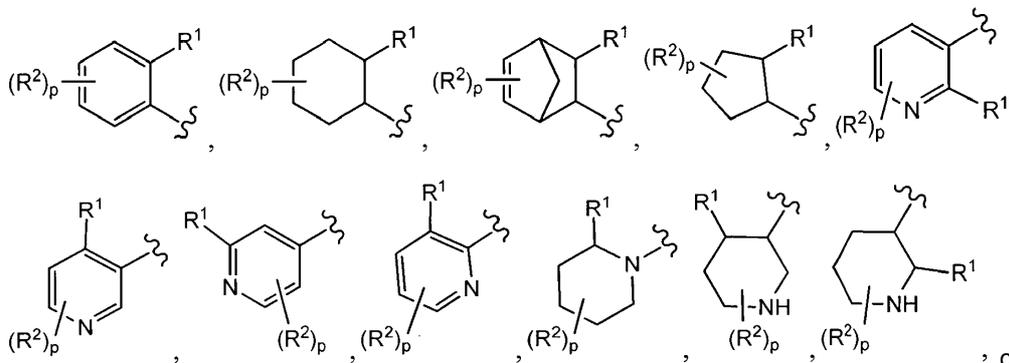
En varias realizaciones, el anillo A es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; -1,2,5oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo.

20

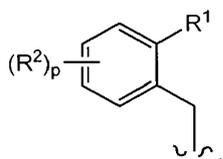
25

30

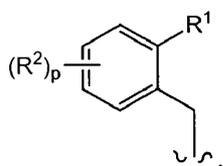
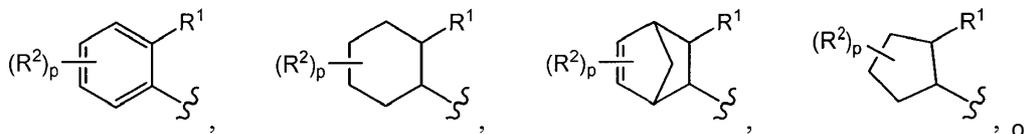
En ciertas realizaciones, el anillo A es



35

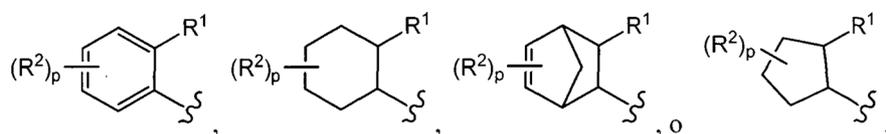


En ciertas realizaciones, el anillo A es

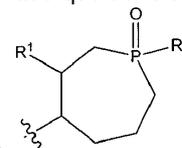


5

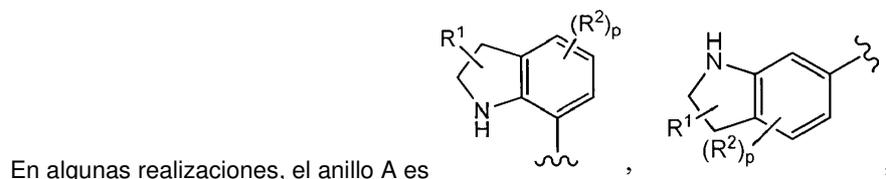
En ciertas realizaciones, el anillo A es



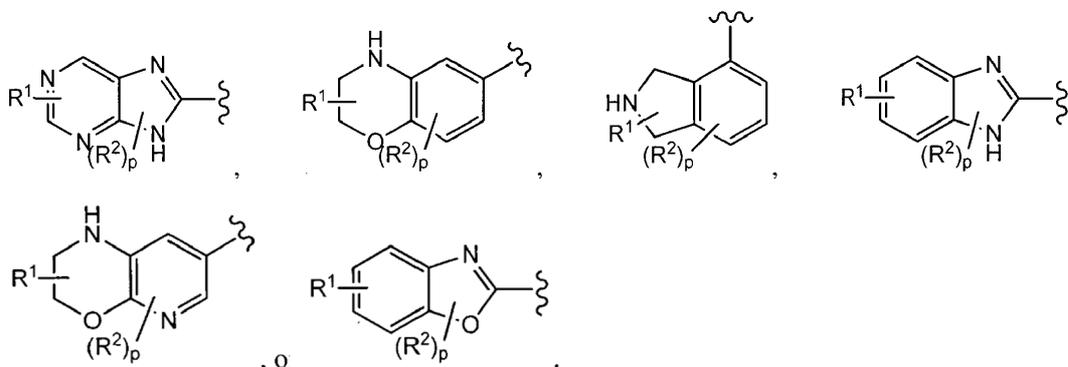
10 En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre o -P(O)R-. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene un



resto en el anillo -P(O)R-. Un grupo del anillo A de ejemplo que tiene un resto en el anillo -P(O)R- es



En algunas realizaciones, el anillo A es



15

En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente hidrógeno.

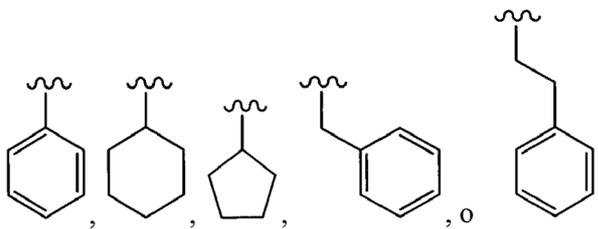
En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno,

o -OR.

En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente un metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado, o un hexilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente F, Cl, Br o I.

5 En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente -OMe, -OEt, -O-i-Pr, -O-t-Bu,



En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente hidrógeno, F, Cl, Me, CF₃ o OMe.

En ciertas realizaciones, el anillo B es fenilo.

10 Como se ha definido antes para la fórmula I', en algunas realizaciones, L¹ es una cadena hidrocarbonada C₁₋₆ saturada, lineal o ramificada, en donde una o dos unidades de metileno de L¹ se sustituyen opcional e independientemente por -Hy-, -N(R²)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- o -SO₂-, -N(R²)C(O)-, -C(O)N(R²)-, -N(R²)SO₂-, o -SO₂N(R²)-; en donde -Hy- es un anillo heterocíclico de 6-miembros saturado bivalente que tiene 1-2 nitrógenos; cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^x es un anillo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroaromático que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^x está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, -C(O)R², -C(O)CH₂OR², -C(O)OR², -OC(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(R²)₂, -OR², -SR², -SO₂R², -N(R²)₂, -N(R²)C(O)R², -N(R²)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o -SO₂N(R²)₂.

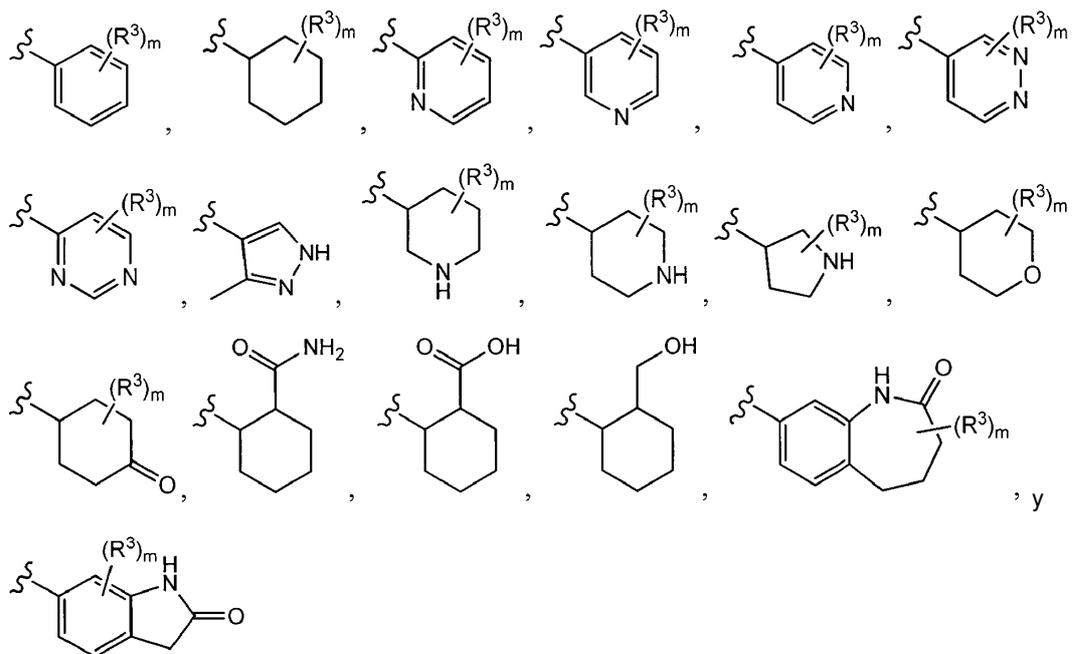
15 En algunas realizaciones, R² es -CN. En algunas realizaciones, R² es -L¹-R^x en donde L¹ es -CH₂-piperazin-4-ilo-, -CH₂-, -C(O)- o -O-CH₂C(O)-. En algunas realizaciones, R^x es piperazin-4-ilo o piridazinilo. Se exponen grupos R² de ejemplo en la tabla 3, a continuación.

20 En ciertas realizaciones, el anillo B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico de 7-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 En diferentes realizaciones, el anillo B es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo.

45 En ciertas realizaciones, el anillo B se selecciona de:

ES 2 805 359 T3



5 En ciertas realizaciones, el anillo B está ausente y $(R^3)_m$ está unido a -NH.

Como se ha definido antes, cada R^3 se selecciona independientemente de -R, -Cy, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂NR, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)-OR, -C(O)C(O)R, -P(O)(R)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂; o dos grupos R^3 en el mismo átomo de carbono juntos forman -C(O)-, -C(S)- o -C(N-R)-.

10 En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente hidrógeno.

En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente -R. En otras realizaciones, un R^3 es -Cy.

En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

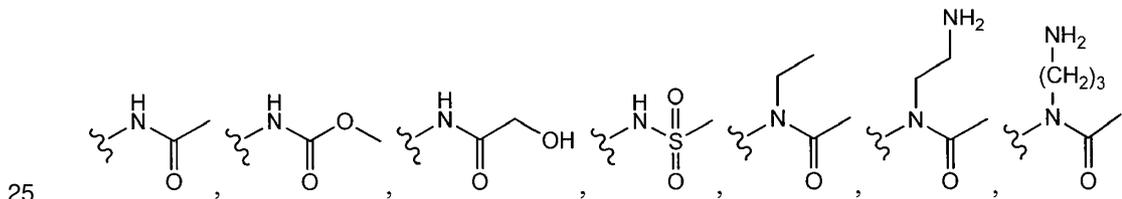
15 En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

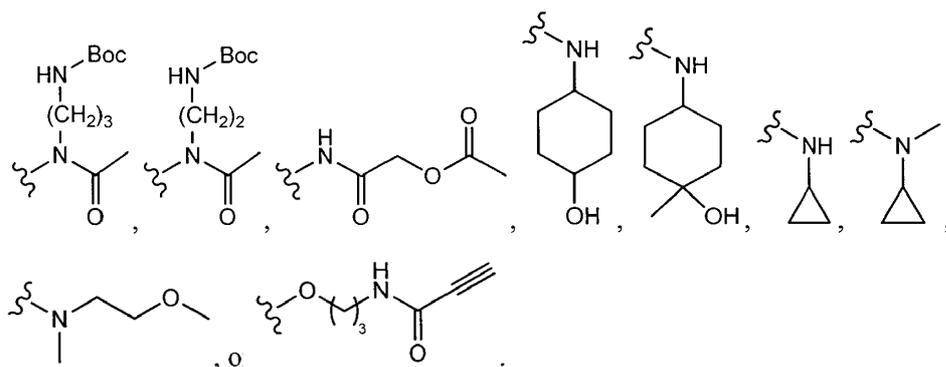
En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

20 En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente halógeno, -OR, -CN, -SO₂R, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

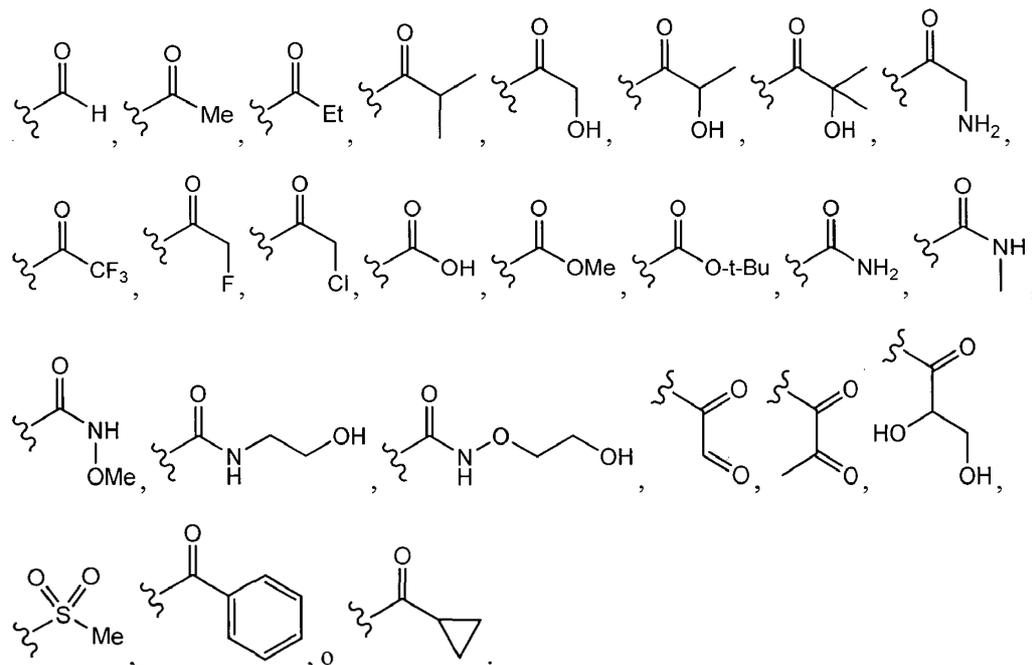
En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente -Me, -Et, -t-Bu, -CH₂OH, -CF₃, -(CH₂)₃NHBoc, -(CH₂)₃NH₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -OH, -OMe, -OEt, -OCH₂CH₂OMe, -NHCH₂CH₂OMe, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CCH, -NH(Me), o -P(O)(Me)₂.

En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente





En ciertas realizaciones, cada R³ es independientemente



5

10

15

20

25

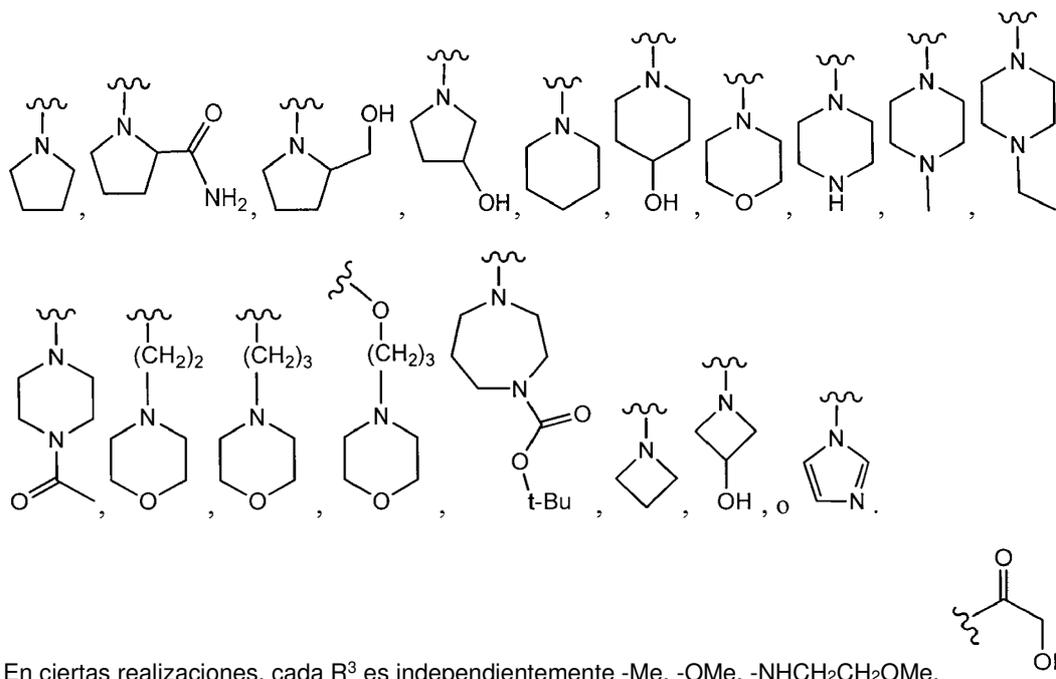
30

En ciertas realizaciones, cada R³ es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cimenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazininilo, fenotiazininilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo.

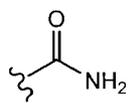
En ciertas realizaciones, cada R³ es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, o azetidino. En algunas realizaciones, R³ es morfolinilo o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el anillo está sustituido con Me, Et, OH, C(O)NH₂ o C(O)Me. En ciertas realizaciones, el anillo está sustituido con C(O)Me.

En ciertas realizaciones, cada R³ es independientemente

ES 2 805 359 T3



En ciertas realizaciones, cada R³ es independientemente -Me, -OMe, -NHCH₂CH₂OMe,



- 5 En algunas realizaciones, cada R³ se selecciona independientemente de los representados en la tabla 3, más adelante.

En ciertas realizaciones, R^y es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno, -Cl, -CF₃, -CN, -C(O)R', -C(O)N(R')₂, -C(=N-R'')R' o -N(R')₂; en donde cada R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y R'' es hidrógeno o -OR. En ciertas realizaciones, cada R' es independientemente hidrógeno, Me o Et.

10

En ciertas realizaciones, R^y es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^y es -Me, -Cl, -F, -CF₃, -CN, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NH(Me), -C(O)NH(Et), -C(=N-OH)Me, -C(=N-OMe)Me, o -NH₂

En algunas realizaciones, R^y es grupo halogenoalifático. En ciertas realizaciones, R^y es -CF₃.

- 15 En ciertas realizaciones, R^y es halógeno. En ciertas realizaciones, R^y es -Cl.

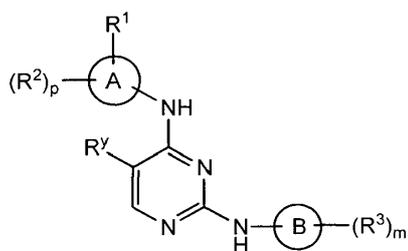
En algunas realizaciones, R^y se selecciona de los representados en la tabla 3, más adelante.

En ciertas realizaciones, W es NH. En ciertas realizaciones, W es O.

En ciertas realizaciones, R' es independientemente hidrógeno, Me o Et.

- 20 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I, en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R¹, R², R³, R^y, W, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

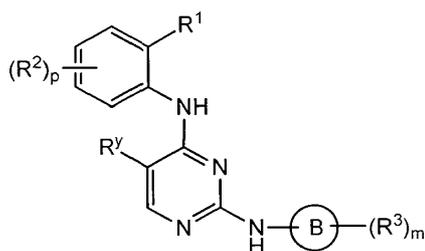
En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I-a:



I-a

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo A, el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

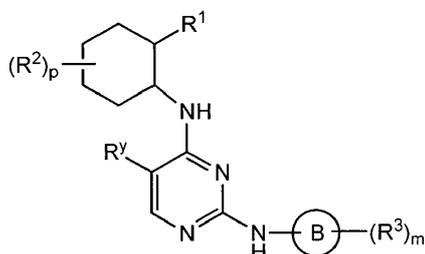
- 5 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I-b:



I-b

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

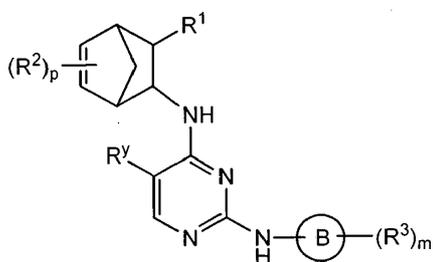
- 10 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I-c:



I-c

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

- 15 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I-d:

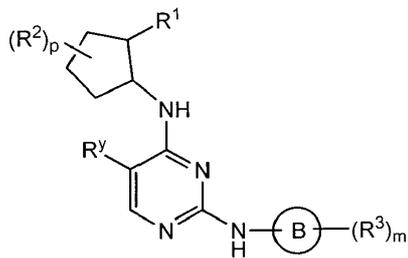


I-d

ES 2 805 359 T3

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula **I-e**:

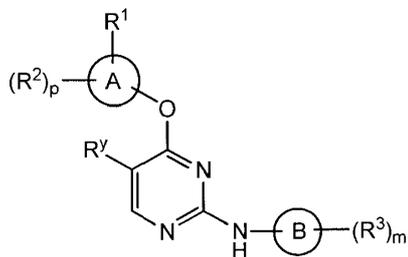


5

I-e

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula **I-f**:

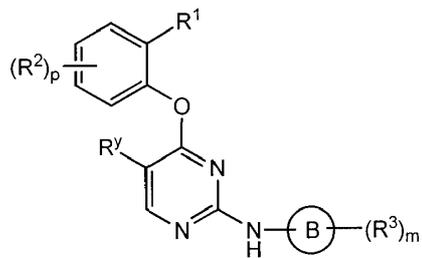


10

I-f

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo A, el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula **I-g**:



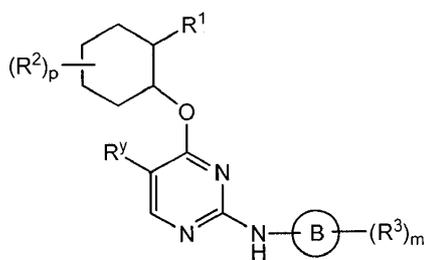
15

I-g

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula **I-h**:

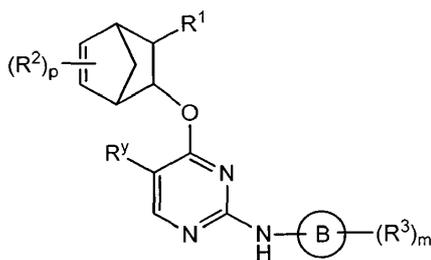
ES 2 805 359 T3



I-h

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

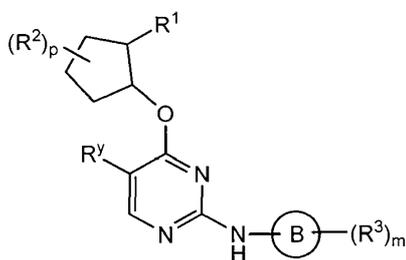
- 5 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I-j:



I-j

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

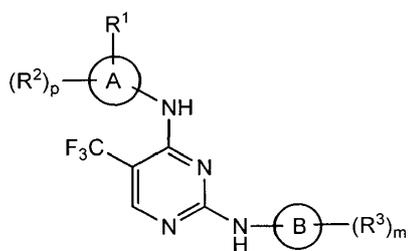
- 10 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I-k:



I-k

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^y , el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

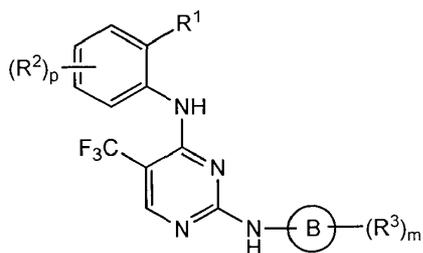
- 15 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto seleccionado de fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-j, y I-k, en donde R^y es grupo halogenoalifático. En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto seleccionado de fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-j y I-k, en donde R^y es $-CF_3$. En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I', en donde R^y es grupo halogenoalifático. En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I', en donde R^y es $-CF_3$.
- 20 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto seleccionado de fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-j y I-k, en donde R^y es halógeno. En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto seleccionado de fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-j y I-k, en donde R^y es $-Cl$. En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I', en donde R^y es halógeno. En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula I', en donde R^y es $-Cl$.
- 25 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de fórmula II:



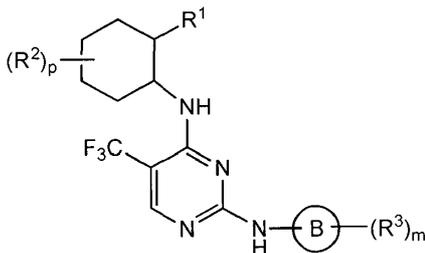
II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

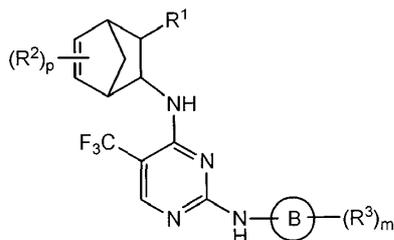
5 En diversas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas II-a, II-b, II-c o II-d:



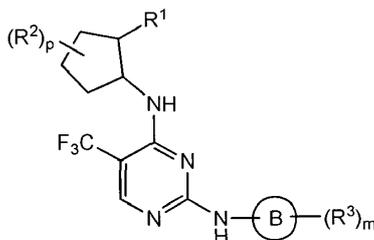
II-a



II-b



II-c

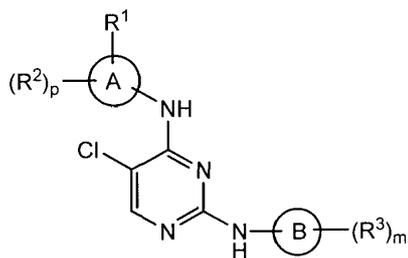


II-d

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula III:

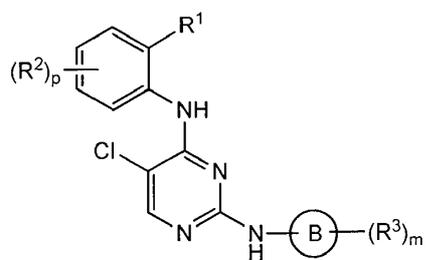


III

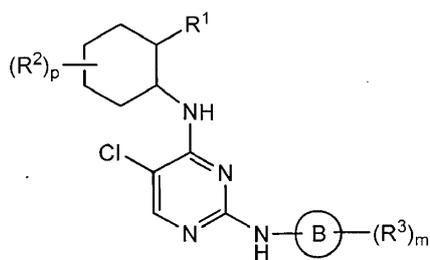
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 en donde, cada uno del anillo A, el anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

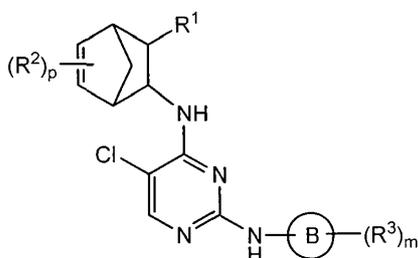
De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas III-a, III-b, III-c o III-d:



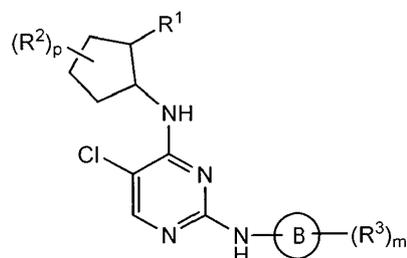
III-a



III-b



III-c

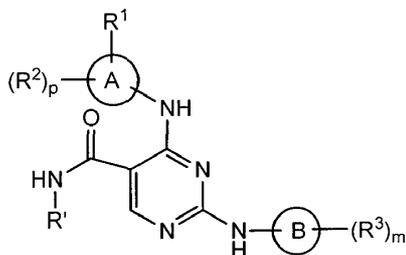


III-d

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula IV:

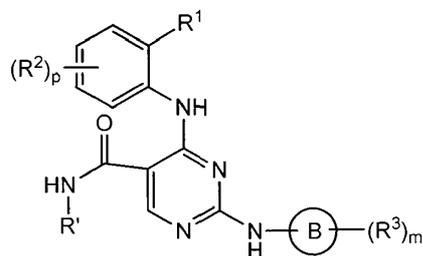


IV

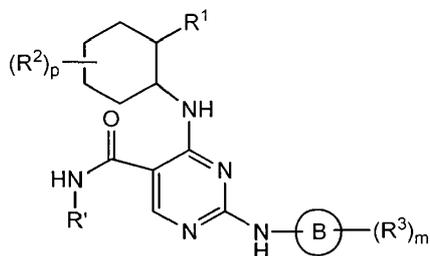
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R³, R', m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

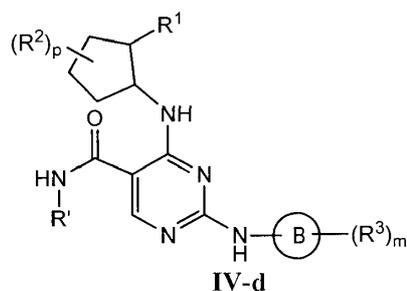
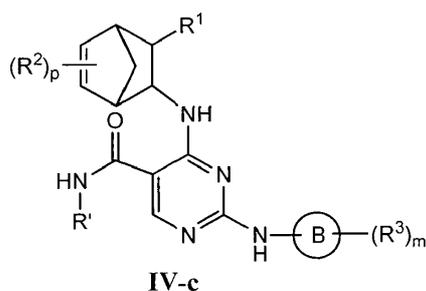
De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IV-a, IV-b, IV-c o IV-d:



IV-a



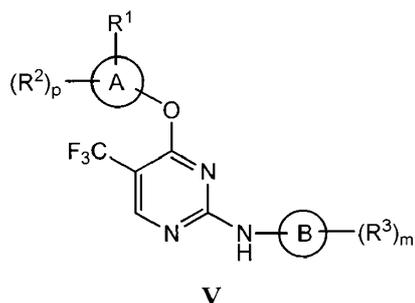
IV-b



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R³, R', m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

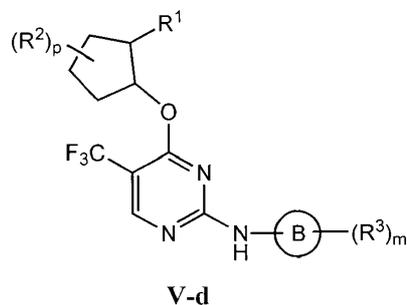
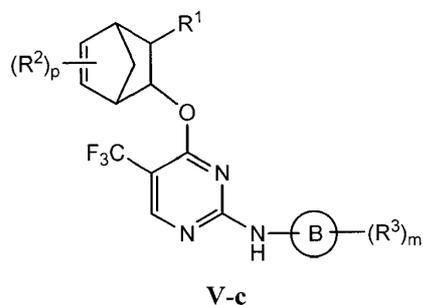
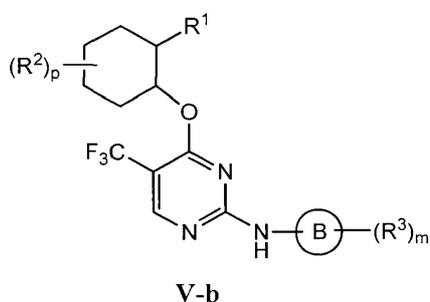
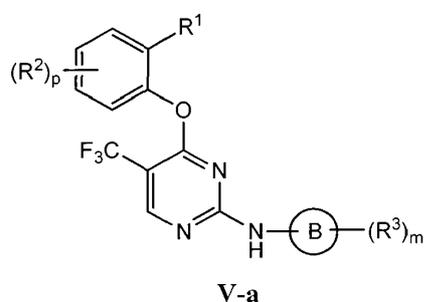
- 5 De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula **V**:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

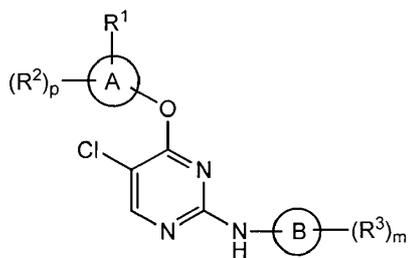
- 10 De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **V-a**, **V-b**, **V-c** o **V-d**:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 15 en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula **VI**:

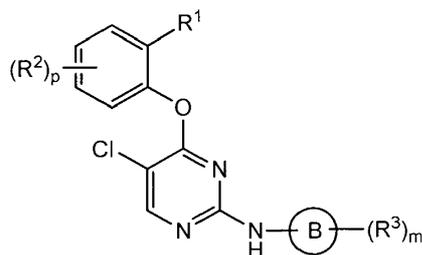


VI

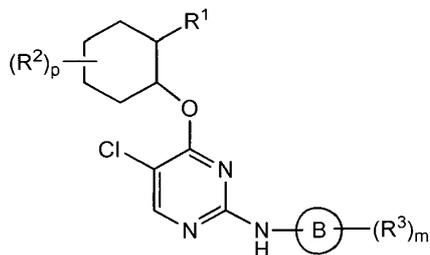
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

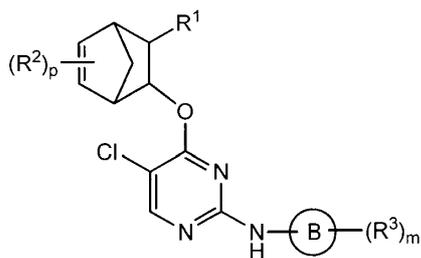
- 5 De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VI-a**, **VI-b**, **VI-c** o **VI-d**:



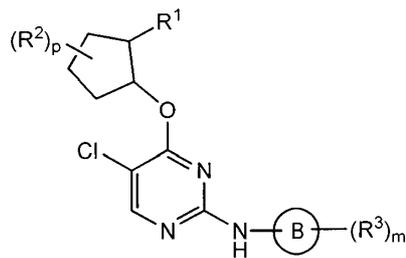
VI-a



VI-b



VI-c

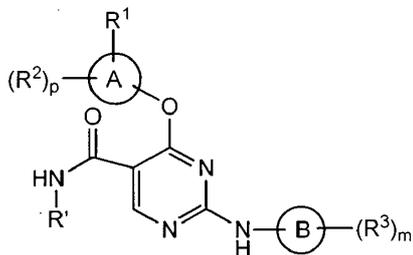


VI-d

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 10 en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R³, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula **VII**:

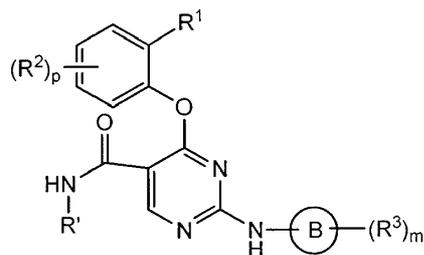


VII

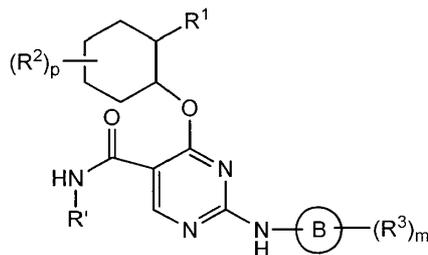
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 15 en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R¹, R², R³, R¹, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

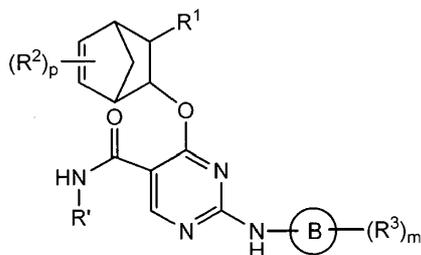
De acuerdo con otra realización, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII-a**, **VII-b**, **VII-c** o **VII-d**:



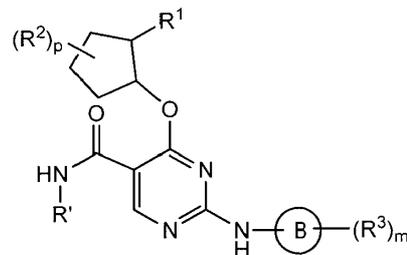
VII-a



VII-b



VII-c



VII-d

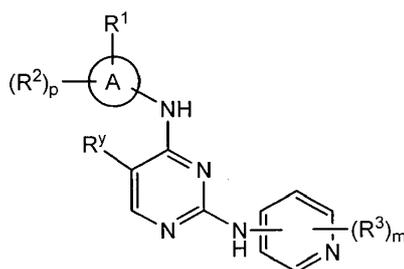
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R³, R', m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI** o **VII** en donde el anillo B es fenilo. En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI** o **VII** en donde el anillo B es piridilo. En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI** o **VII** en donde el anillo B es piperidinilo. En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI** o **VII** en donde el anillo B es ciclohexilo.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula **I'** en donde el anillo B es fenilo. En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula **I'** en donde el anillo B es piridilo. En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula **I'** en donde el anillo B es piperidinilo. En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula **I'** en donde el anillo B es ciclohexilo.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII**:



VIII

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

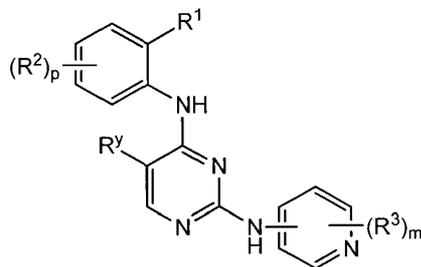
en donde cada uno del anillo A, R¹, R², R³, Rʸ, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII** en donde Rʸ es grupo halogenoalifático. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII** en donde Rʸ es -CF₃.

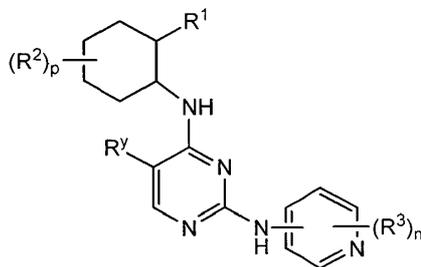
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII** en donde R^y es halógeno. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII** en donde R^y es -Cl.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII** en donde al menos un R³ es -OMe.

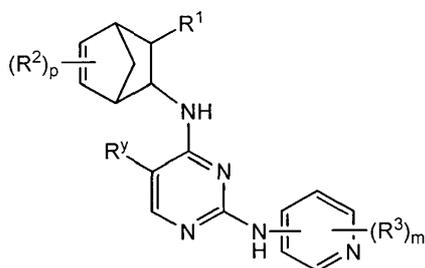
- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII-a**, y la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII-b**, **VIII-c** o **VIII-d**:



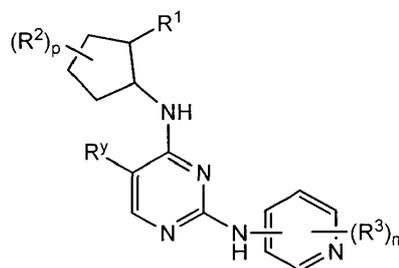
VIII-a



VIII-b



VIII-c



VIII-d

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 10 en donde cada uno de R¹, R², R³, R^y, m y p es como se ha definido antes y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en el presente documento, individualmente o en combinación.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII-a**, y la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII-b**, **VIII-c** o **VIII-d** en donde R^y es grupo halogenoalifático. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII** en donde R^y es -CF₃.

- 15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII-a**, y la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII-b**, **VIII-c** o **VIII-d** en donde R^y es halógeno. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII** en donde R^y es -Cl.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **VIII-a**, y la presente descripción proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII-b**, **VIII-c** o **VIII-d** en donde al menos un R³ es -OMe.

- 20 Como se ha definido en general antes, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas **I**, **I'**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII** o **VIII** es un grupo funcional de sitio activo. En ciertas realizaciones, R¹ es -L-Y, en donde:

- 25 L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁₋₈ lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR)-, -N=N- o -C(=N₂)-;

Y es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN o un anillo de 3-10 miembros monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o de arilo, que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e; y

- 30 cada R^e se selecciona independientemente de -Q-Z, oxo, NO₂, halógeno, CN, un grupo lábil adecuado, o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN, en donde:

Q es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o dos unidades de metileno de Q están opcional e independientemente sustituidas por -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- o -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- o -SO₂N(R)-; y

ES 2 805 359 T3

Z es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN.

En ciertas realizaciones, L es un enlace covalente.

En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₈ lineal o ramificada, saturada o insaturada. En ciertas realizaciones, L es -CH₂-.

- 5 En ciertas realizaciones, L es un enlace covalente, -CH₂-, -NH-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH₂OC(O)-, -CH₂NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHC(O)CH₂OC(O)- o -SO₂NH-.

- 10 En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C₁₋₈ bivalente en donde al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-. En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₈ en donde al menos dos unidades de metileno de L se sustituyen por -C(O)-. En algunas realizaciones, L es -C(O)CH₂CH₂C(O)-, -C(O)CH₂NHC(O)-, -C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)- o -C(O)CH₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)-.

- 15 En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₈ en donde al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -S(O)₂-. En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₈ en donde al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -S(O)₂- y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-. En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₈ en donde al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -S(O)₂- y al menos dos unidades de metileno de L se sustituyen por -C(O)-. En algunas realizaciones, L es -S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)- o -S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)-.

- 20 En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-.

En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- o -C(O)O-, y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-.

- 25 En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-, y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-.

- 30 Como se ha descrito antes, en ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace. Un experto en la técnica reconocerá que dicho doble enlace puede existir dentro de la cadena principal hidrocarbonada o puede ser "exo" a la cadena principal y por lo tanto forma un grupo alquilideno. A modo de ejemplo, dicho grupo L que tiene una cadena ramificada de alquilideno incluye -CH₂C(=CH₂)CH₂-. Por lo tanto, en algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace de alquilideno. Los grupos L de ejemplo incluyen -NHC(O)C(=CH₂)CH₂-.

- 35 En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-. En ciertas realizaciones, L es -C(O)CH=CH(CH₃)-, -C(O)CH=CHCH₂NH(CH₃)-, -C(O)CH=CH(CH₃)-, -C(O)CH=CH-, -CH₂C(O)CH=CH-, -CH₂C(O)CH=CH(CH₃)-, -CH₂CH₂C(O)CH=CH-, -CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂NH(CH₃)- o -CH₂CH₂C(O)CH=CH(CH₃)- o -CH(CH₃)OC(O)CH=CH-.

- 40 En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -OC(O)-.

- 45 En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- o -C(O)O-, y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-. En algunas realizaciones, L es -CH₂OC(O)CH=CHCH₂-, -CH₂-OC(O)CH=CH- o -CH(CH=CH₂)OC(O)CH=CH-.

- 50 En ciertas realizaciones, L es -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NRC(O)CH=CH-, -NRSO₂CH=CH-, -NRSO₂CH=CHCH₂-, -NRC(O)(C=N₂)C(O)-, -NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -NRC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NRC(O)-, -CH₂CH₂NRC(O)- o -CH₂NRC(O)ciclopropileno-, en donde cada R es independientemente hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, L es -NHC(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NHC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NHC(O)CH=CH-, -NHSO₂CH=CH-, -NHSO₂CH=CHCH₂-, -NHC(O)(C=N₂)C(O)-, -NHC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂CH₂NHC(O)-, o -CH₂NHC(O)ciclopropileno-.

ES 2 805 359 T3

En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un triple enlace. En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un triple enlace y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR)-, -O-, -N(R)- o -C(O)-.

5 En algunas realizaciones, L tiene al menos un triple enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)-, -C(O)O- o -OC(O)- o -O-.

Grupos L de ejemplo incluyen -C=C-, -C≡CCH₂N(isopropilo)-, -NHC(O)C≡CCH₂CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡CCH₂O-, -CH₂C(O)C≡C-, -C(O)C≡C- o -CH₂OC(=O)C≡C-.

10 En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde tiene al menos un doble enlace alquilideno y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- o -C(O)O-, y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-.

15 En ciertas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde una unidad de metileno de L se sustituye por ciclopropileno y una o dos unidades de metileno adicionales de L se sustituyen independientemente por -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂- o -SO₂N(R)-. Grupos L de ejemplo incluyen -NHC(O)-ciclopropileno-SO₂- y -NHC(O)-ciclopropileno-.

20 Como se ha definido en general antes, Y es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN o un anillo de 3-10 miembros monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, cada R^e se selecciona independientemente de -Q-Z, oxo, NO₂, halógeno, CN, un grupo lábil adecuado o grupo alifático C₁₋₆, en donde Q es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁₋₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de Q están opcional e independientemente sustituidas por -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- o -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- o -SO₂N(R)-; y, Z es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN.

25 CN.

En ciertas realizaciones, Y es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, Y es grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN. En algunas realizaciones, Y es alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN. En otras realizaciones, Y es alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN. En algunas realizaciones, Y es alqueno C₂₋₆. En otras realizaciones, Y es alqueno C₂₋₄. En ciertas realizaciones, Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN.

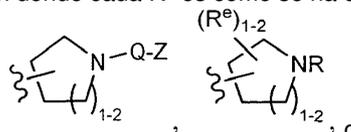
30 En otras realizaciones, Y es alqueno C₂₋₄. En ciertas realizaciones, Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN.

En otras realizaciones, Y es alquilo C₁₋₆ sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN. Dichos grupos Y incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CN y -CH₂NO₂.

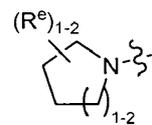
35 En ciertas realizaciones, Y es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Y está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

40 En algunas realizaciones, Y es un anillo heterocíclico de 3-4 miembros saturado que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-2 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. Ejemplos de dichos anillos son anillos de epóxido y oxetano, en donde cada anillo está sustituido con 1-2 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

45 En otras realizaciones, Y es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. Dichos anillos incluyen piperidina y pirrolidina, en donde cada anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en



el presente documento. En ciertas realizaciones, Y es



, en donde cada R, Q, Z, y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, Y es piperazina.

ES 2 805 359 T3

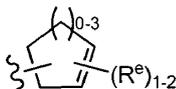
En algunas realizaciones, Y es un anillo carbocíclico de 3-6 miembros saturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, Y es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en donde cada anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas



5 realizaciones, Y es , en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, Y es ciclopropilo opcionalmente sustituido con halógeno, CN o NO₂. En ciertas realizaciones, Y es ciclopropilo sustituido con halógeno, CN o NO₂.

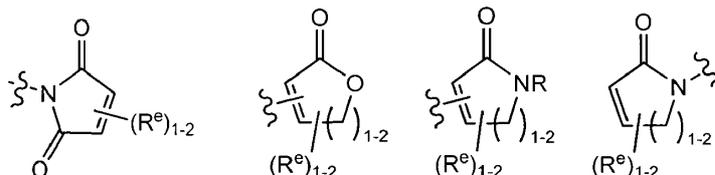
10 En ciertas realizaciones, Y es un anillo monocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, Y es un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, Y es ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo en donde cada anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente



15 documento. En ciertas realizaciones, Y es , en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

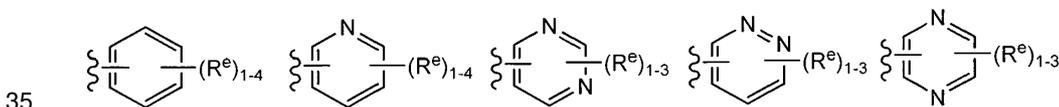
20 En ciertas realizaciones, Y es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, Y se selecciona de:



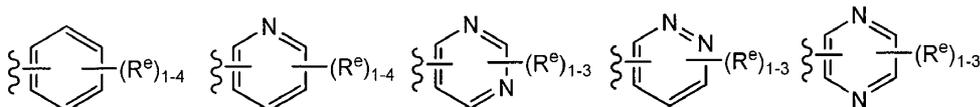
en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

25 En ciertas realizaciones, Y es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-2 nitrógenos en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, Y es fenilo, piridilo o pirimidinilo, en donde cada anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, Y es fenilo, piridilo o pirimidinilo, en donde cada anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es -Q-Z en donde Q es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₆ lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de Q están opcional e independientemente sustituidas por -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- o -SO₂-. En algunas realizaciones, -Q-Z es -NHC(O)CH=CH₂ o -C(O)CH=CH₂. En ciertas realizaciones, cada R^e se selecciona independientemente de -NHC(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C=CH, -C(O)OCH₂Cl, -C(O)OCH₂F, -C(O)OCH₂CN, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂F o -C(O)CH₂CN.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de:



en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, Y se selecciona de:

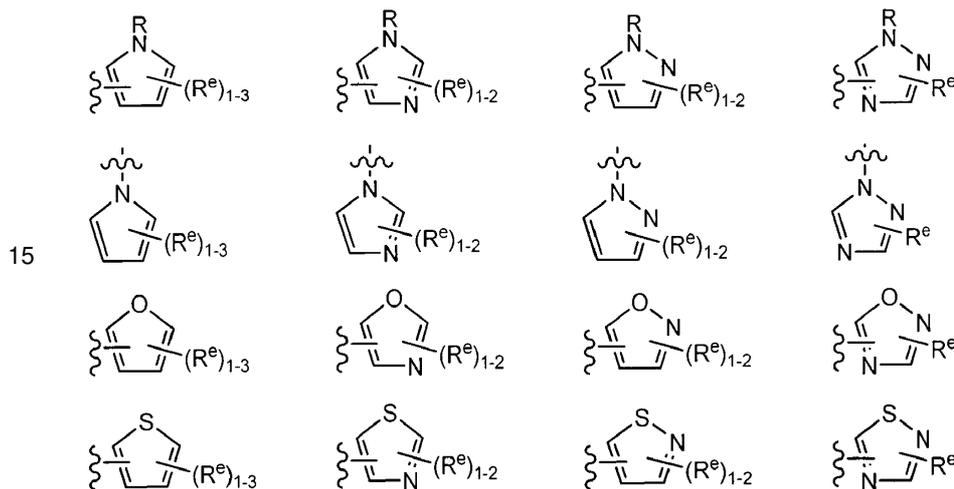


40 en donde cada R^e es -Q-Z en donde Q es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₆ lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de Q están opcional e independientemente

ES 2 805 359 T3

sustituidas por -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- o -SO₂-. En algunas realizaciones, -Q-Z es -NHC(O)CH=CH₂ o -C(O)CH=CH₂. En ciertas realizaciones, cada R^e se selecciona independientemente de -NHC(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C=CH, -C(O)OCH₂Cl, -C(O)OCH₂F, -C(O)OCH₂CN, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂F, o -C(O)CH₂CN.

- 5 En otras realizaciones, Y es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-3 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, Y es un anillo de 5 miembros parcialmente insaturado o de arilo que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. Ejemplos de dichos anillos son isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, triazol, tiadiazol y oxadiazol, en donde cada anillo está sustituido con 1-3 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, Y se selecciona de:



en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

- 20 En ciertas realizaciones, Y es un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. De acuerdo con otro aspecto, Y es un anillo bicíclico de 9-10 miembros parcialmente insaturado o de arilo que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento. Ejemplos de dichos anillos bicíclicos incluyen 2,3-dihidrobencodisotiazol, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

- 30 Como se ha definido en general antes, cada grupo R^e se selecciona independientemente de -Q-Z, oxo, NO₂, halógeno, CN, un grupo lábil adecuado o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN, en donde Q es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁₋₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de Q están opcional e independientemente sustituidas por -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- o -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- o -SO₂N(R)-; y Z es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN.

En ciertas realizaciones, R^e es grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN. En otras realizaciones, R^e es oxo, NO₂, halógeno o CN.

- 35 En algunas realizaciones, R^e es -Q-Z, en donde Q es un enlace covalente y Z es hidrógeno (es decir, R^e es hidrógeno). En otras realizaciones, R^e es -Q-Z, en donde Q es una cadena hidrocarbonada C₁₋₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de Q están opcional e independientemente sustituidas por -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- o -SO₂-. En otras realizaciones, Q es una cadena hidrocarbonada C₂₋₆ lineal o ramificada bivalente que tiene al menos un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de Q están opcional e independientemente sustituidas por -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- o -SO₂-. En ciertas realizaciones, el resto Z del grupo R^e es hidrógeno. En algunas realizaciones, -Q-Z es -NHC(O)CH=CH₂ o -C(O)CH=CH₂.

- 45 En ciertas realizaciones, cada R^e se selecciona independientemente de oxo, NO₂, CN, fluoro, cloro, -NHC(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C=CH, -C(O)OCH₂Cl, -C(O)OCH₂F, -C(O)OCH₂CN, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂F, -C(O)CH₂CN, o -CH₂C(O)CH₃.

ES 2 805 359 T3

En ciertas realizaciones, R⁹ es un grupo lábil adecuado, es decir un grupo que se somete a desplazamiento nucleófilo. Un "grupo lábil" es un grupo químico que es desplazado fácilmente por un resto químico deseado que entra tal como el resto tiol de una cisteína de interés. Los grupos lábiles adecuados son bien conocidos en la técnica, p. ej., véase, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5^a Ed., pág. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Dichos grupos lábiles incluyen, pero no se limitan a halógeno, alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alqueniilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, aciloxi y restos diazonio. Los ejemplos de grupos lábiles adecuados incluyen cloro, yodo, bromo, fluoro, acetoxi, metanosulfoniloxi (mesiloxi), tosiloxi, trifliloxi, nitrofenilsulfoniloxi (nosiloxi), y bromo-fenilsulfoniloxi (brosiloxi).

En ciertas realizaciones, se aplican las siguientes realizaciones y combinaciones de -L-Y:

- 10 (a) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 15 (b) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- o -C(O)O-, y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 20 (c) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-, y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 25 (d) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 30 (e) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -OC(O)-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 35 (f) L es -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NRC(O)CH=CH-, -NRSO₂CH=CH-, -NRSO₂CH=CHCH₂-, -NRC(O)(C=N₂)-, -NRC(O)(C=N₂)C(O)-, -NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NRSO₂CH=CH-, -NRSO₂CH=CHCH₂-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -NRC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NRC(O)-, -CH₂NRC(O)CH=CH-, -CH₂CH₂NRC(O)- o -CH₂NRC(O)ciclopropileno-; en donde R es H o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 40 (g) L es -NHC(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NHC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NHC(O)CH=CH-, -NHSO₂CH=CH-, -NHSO₂CH=CHCH₂-, -NHC(O)(C=N₂)-, -NHC(O)(C=N₂)C(O)-, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NHSO₂CH=CH-, -NHSO₂CH=CHCH₂-, -NHC(O)CH=CHCH₂O-, -NHC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂NHC(O)CH=CH-, -CH₂CH₂NHC(O)- o -CH₂NHC(O)ciclopropileno-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 45 (h) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un doble enlace alquilideno y al menos una unidad de metileno de L se sustituye por -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- o -C(O)O-, y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 50 (i) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde L tiene al menos un triple enlace y una o dos unidades de metileno adicionales de L están opcional e independientemente sustituidas por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- o -C(O)O-, e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- 55 (j) L es -C≡C-, -C≡CCH₂N(isopropilo)-, -NHC(O)C≡CCH₂CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡CCH₂O-, -CH₂C(O)C≡C-, -C(O)C≡C- o -CH₂OC(=O)C≡C-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
- (k) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde una unidad de metileno de L se sustituye por ciclopropileno y una o dos unidades de metileno adicionales de L se sustituyen independientemente por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, o -C(O)O-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(l) L es un enlace covalente e Y se selecciona de:

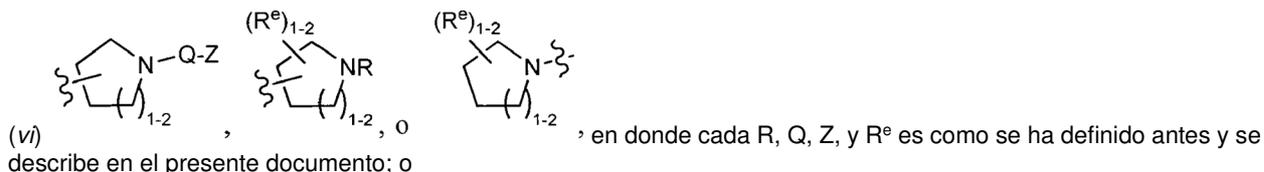
(i) alquilo C₁₋₆ sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN;

(ii) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(iii) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

5 (iv) un anillo heterocíclico de 3-4 miembros saturado que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-2 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

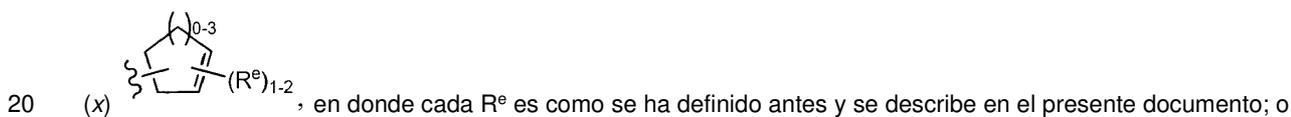
10 (v) un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



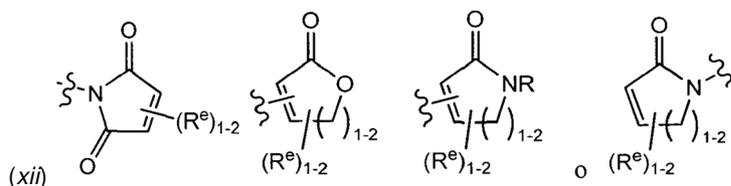
(vii) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros saturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

15 (viii) un anillo monocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(ix) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

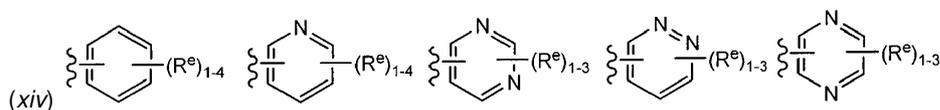


(xi) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



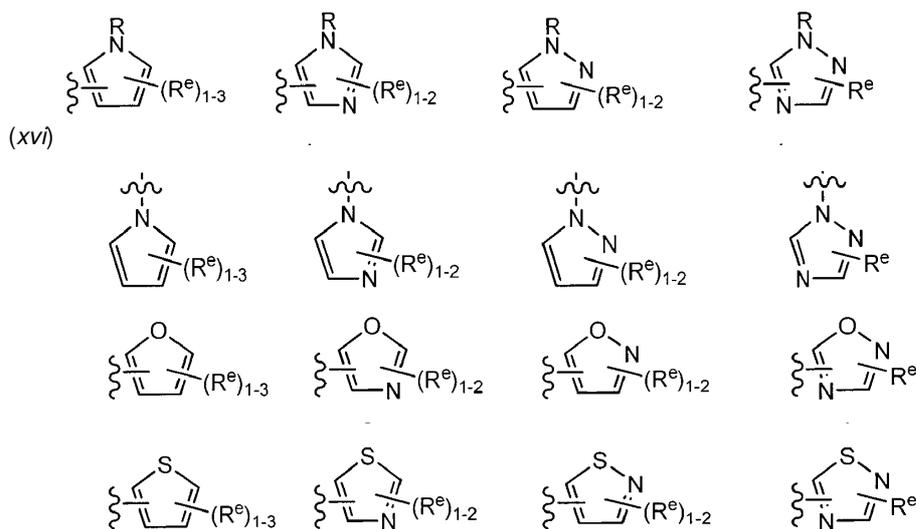
25 en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xiii) un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-2 nitrógenos en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

30 (xv) un anillo de heteroarilo de 5-miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-3 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



5 en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xvii) un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento;

(m) L es -C(O)- e Y se selecciona de:

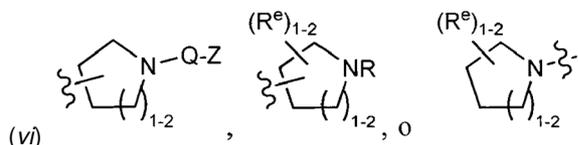
10 (i) alquilo C₁₋₆ sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(ii) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(iii) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

15 (iv) un anillo heterocíclico de 3-4 miembros saturado que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-2 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(v) un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento o

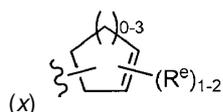


20 en donde cada R, Q, Z, y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

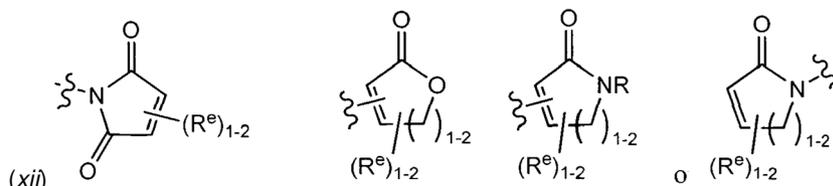
(vii) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros saturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

25 (viii) un anillo monocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(ix) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

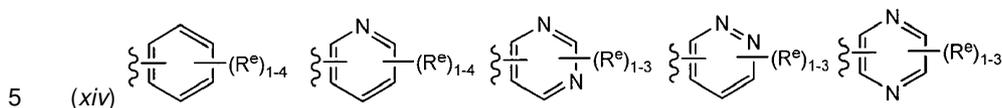


30 (xi) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



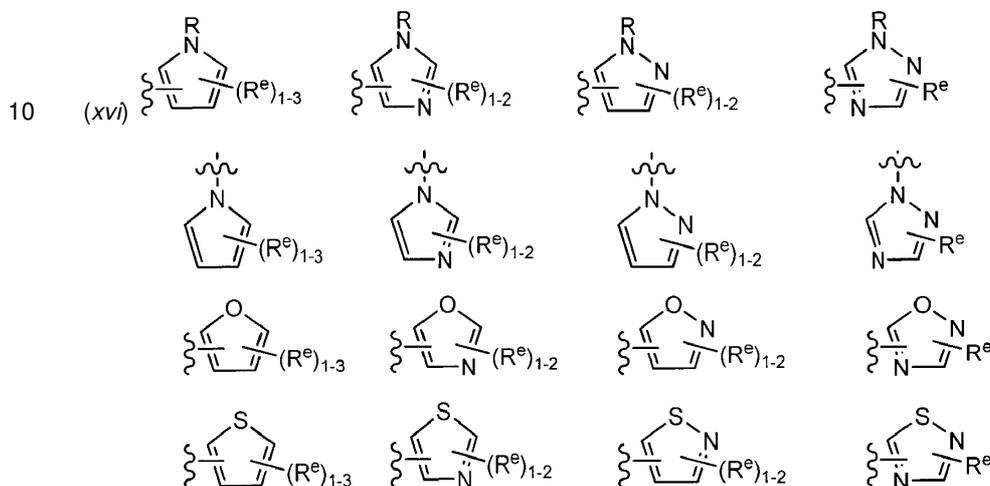
en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xiii) un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-2 nitrógenos en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xv) un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-3 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

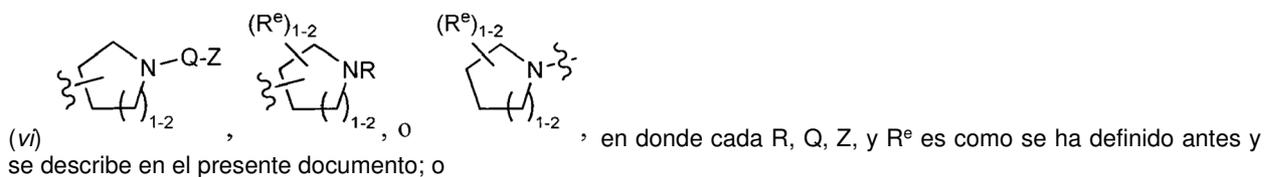
15 (xvii) un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento;

(n) L es -N(R)C(O)- e Y se selecciona de:

- 20 (i) alquilo C₁₋₆ sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
 (ii) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o
 (iii) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(iv) un anillo heterocíclico de 3-4 miembros saturado que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-2 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

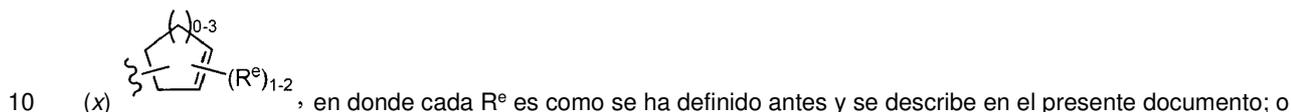
25 (v) un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



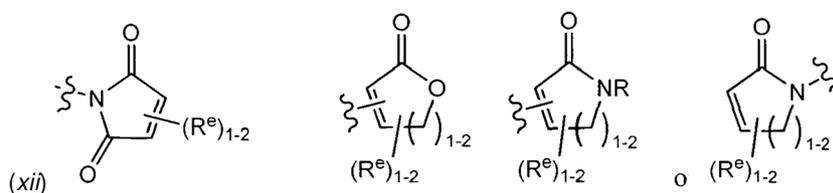
(vii) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros saturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

5 (viii) un anillo monocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(ix) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

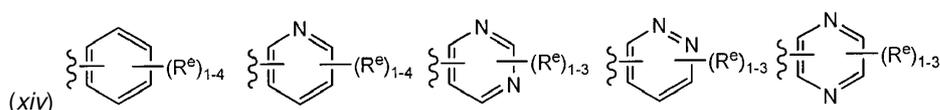


(xi) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



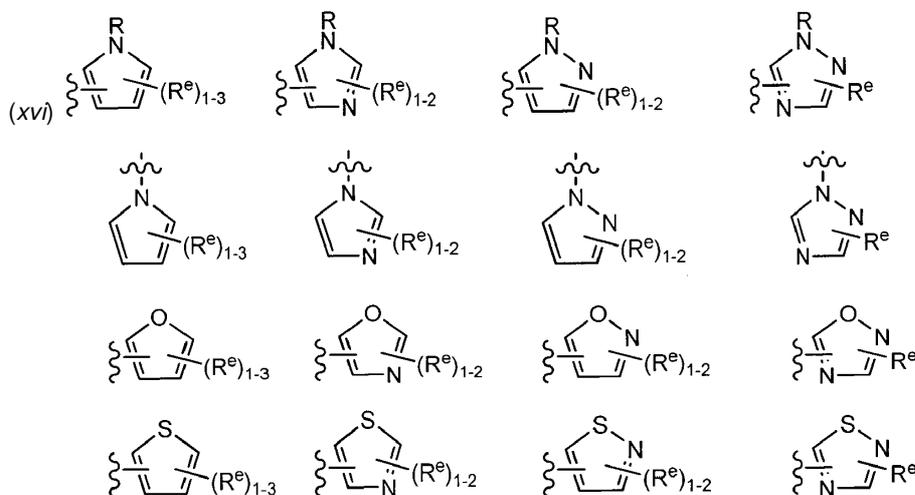
15 en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xiii) un anillo aromático de 6-miembros que tiene 0-2 nitrógenos en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

20 (xv) un anillo de heteroarilo de 5-miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-3 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



25

ES 2 805 359 T3

en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xvii) un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento;

5 (o) L es una cadena hidrocarbonada C₁₋₈ lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente; e Y se selecciona de:

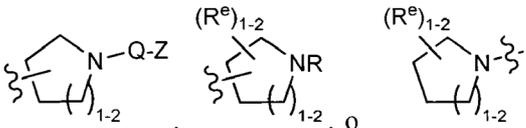
(i) alquilo C₁₋₆ sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN;

(ii) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(iii) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

10 (iv) un anillo heterocíclico de 3-4 miembros saturado que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-2 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

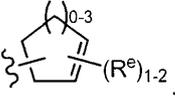
(v) un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

15 (vi) , en donde cada R, Q, Z, y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

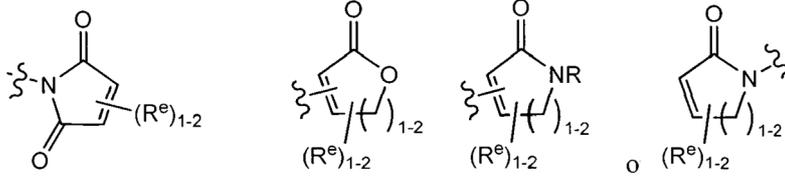
(vii) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros saturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

20 (viii) un anillo monocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(ix) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

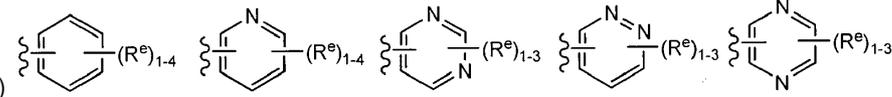
(x) , en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

25 (xi) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xii) 

en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

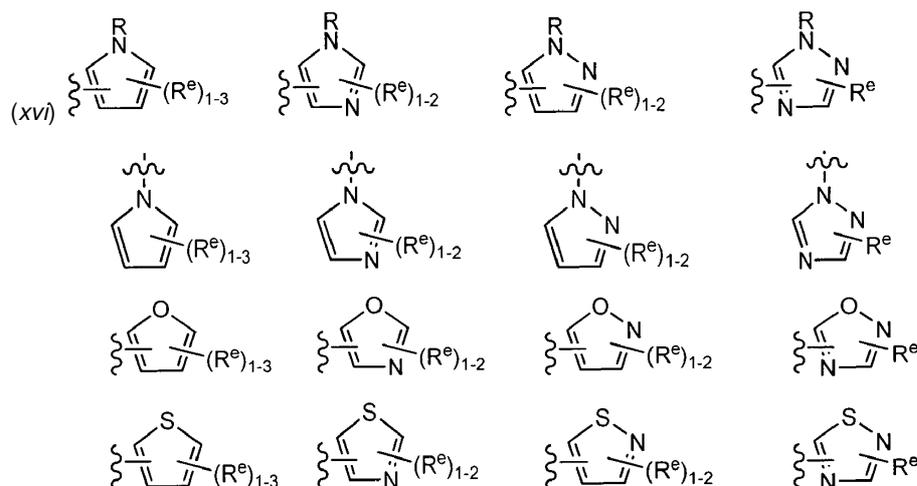
30 (xiii) un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-2 nitrógenos en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xiv) 

en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

ES 2 805 359 T3

(xv) un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-3 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

10 (xvii) un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento;

(p) L es un enlace covalente, -CH₂-, -NH-, -C(O)-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH₂OC(O)-, -CH₂NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHC(O)CH₂OC(O)- o -SO₂NH-; e Y se selecciona de:

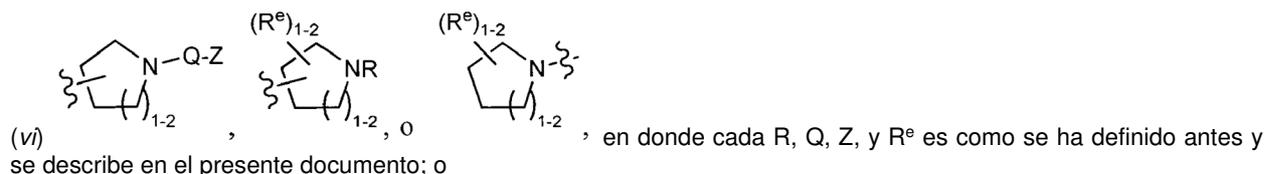
(i) alquilo C₁₋₆ sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

15 (ii) alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(iii) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN; o

(iv) un anillo heterocíclico de 3-4 miembros saturado que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-2 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

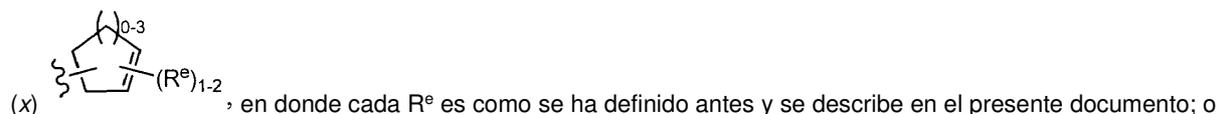
20 (v) un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno o nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



25 (vii) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros saturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

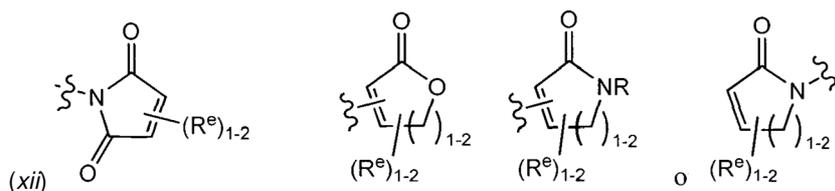
(viii) un anillo monocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

30 (ix) un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcialmente insaturado, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



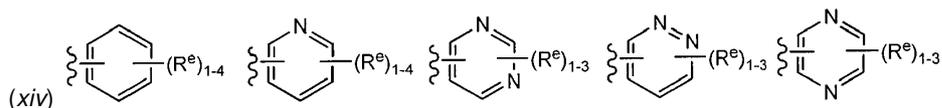
ES 2 805 359 T3

(xi) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



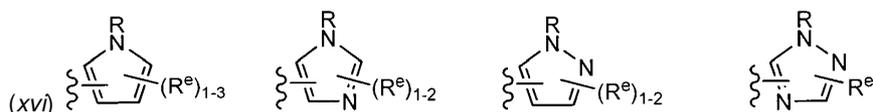
5 en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

(xiii) un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-2 nitrógenos en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

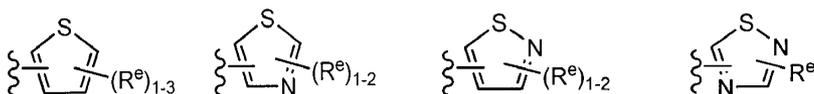
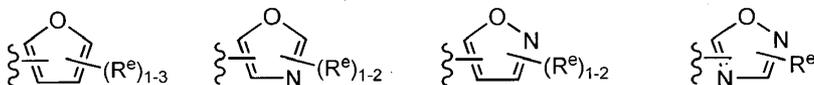


en donde cada R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

10 (xv) un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-3 grupos R^e, en donde cada grupo R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o



15

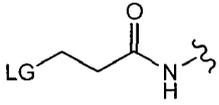


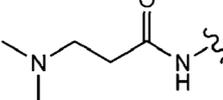
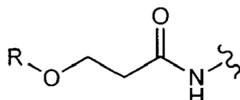
en donde cada R y R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento; o

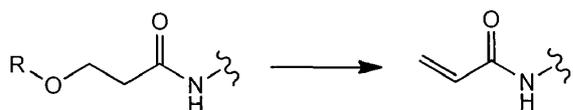
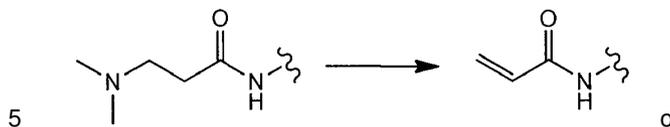
20 (xvii) un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos R^e, en donde R^e es como se ha definido antes y se describe en el presente documento.

(q) L es una cadena hidrocarbonada bivalente C₂₋₈ lineal o ramificada en donde dos o tres unidades de metileno de L están opcional e independientemente sustituidas por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, ciclopropileno, -O-, -N(R)- o -C(O)-; e Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, NO₂ o CN.

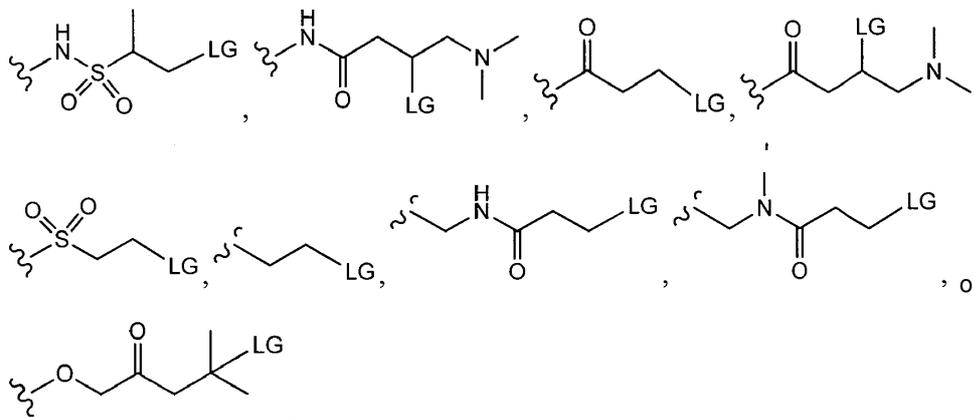
25 (r) L-Y es "pro-grupo funcional de sitio activo" que se convierte *in vitro* o *in vivo* en un grupo funcional de sitio activo irreversible.

En ciertas realizaciones, L-Y es , en donde LG es un grupo lábil como entiende el experto en la

técnica. En ciertas realizaciones, L-Y es  o  en donde R es como se ha definido y descrito antes y en el presente documento. En ciertas realizaciones, el "pro-grupo funcional de sitio activo" se convierte en un grupo funcional de sitio activo (p. ej., un grupo acrilamida) de acuerdo con lo siguiente:



Dichos "pro-grupos funcionales de sitio activo" son aplicables a cualquier sistema α,β insaturado, p. ej.,



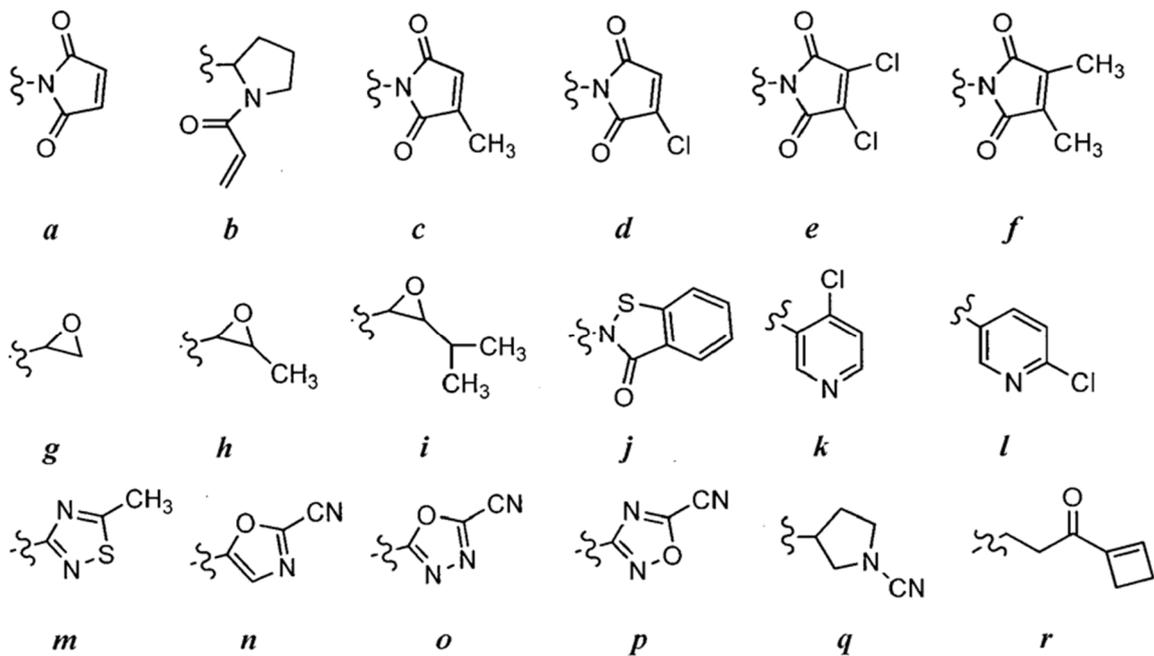
En ciertas realizaciones, R¹ es -L-Y, en donde:

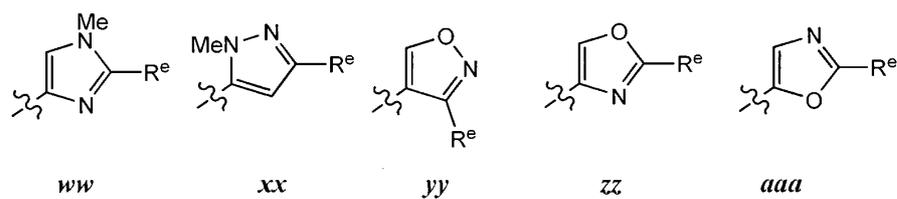
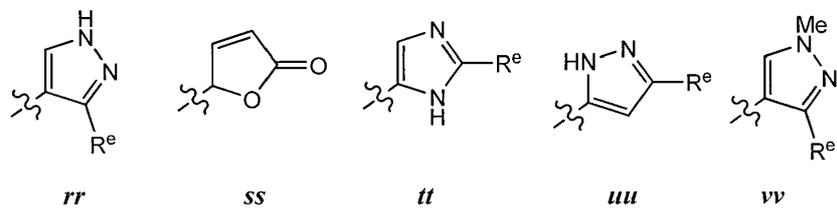
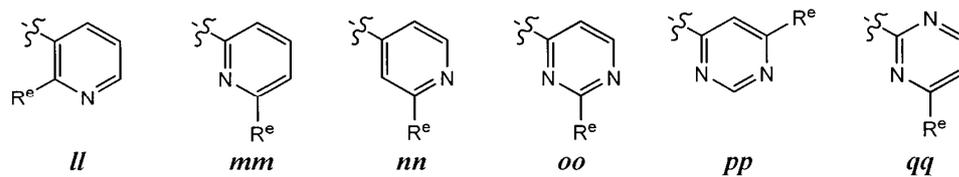
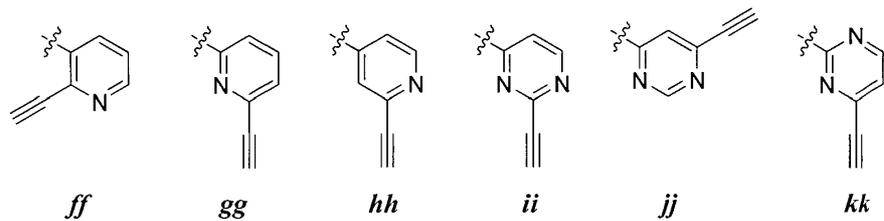
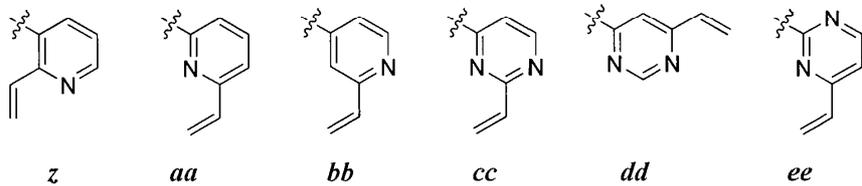
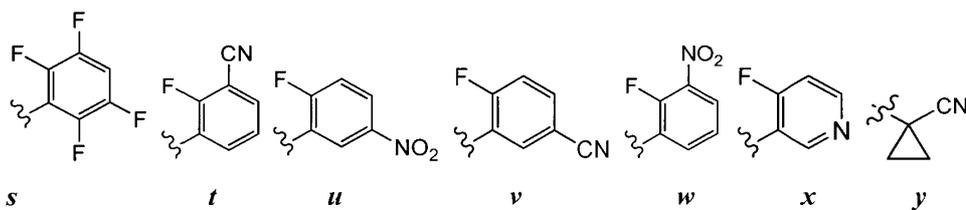
L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁₋₈ lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L están opcional e independientemente sustituidas por -N(R)C(O)-, -N(R)SO₂-, -O-, -C(O)- o -SO₂-; e

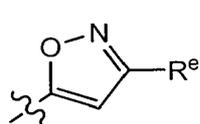
15 Y es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, N(R)₂, NO₂ o CN.

En ciertas realizaciones, el grupo Y del grupo R¹, -L-Y, se selecciona de los expuestos en la tabla 1, a continuación, en donde cada línea ondulada indica el punto de unión al resto de la molécula.

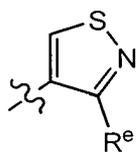
Tabla 1. Grupos Y de ejemplo:



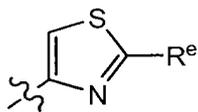




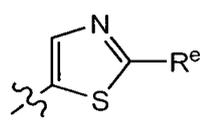
bbb



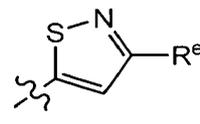
ccc



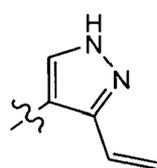
ddd



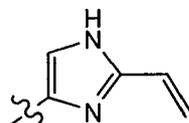
eee



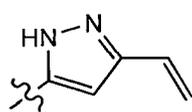
fff



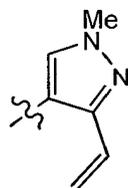
ggg



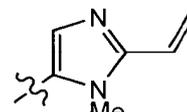
hhh



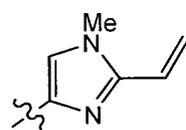
iii



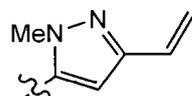
jij



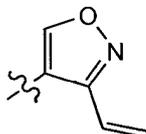
kkk



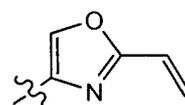
lll



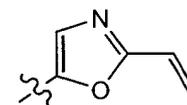
mmm



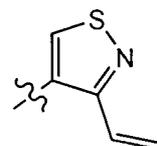
nnn



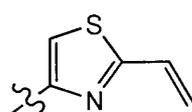
ooo



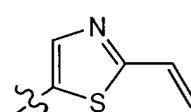
ppp



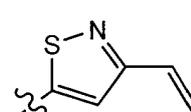
qqg



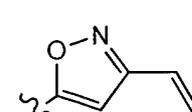
rrr



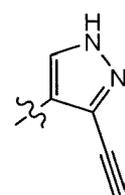
sss



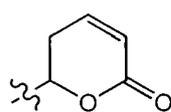
ttt



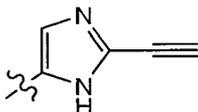
uuu



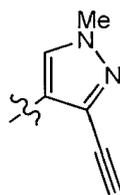
vvv



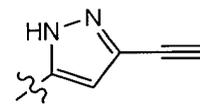
qqq



www

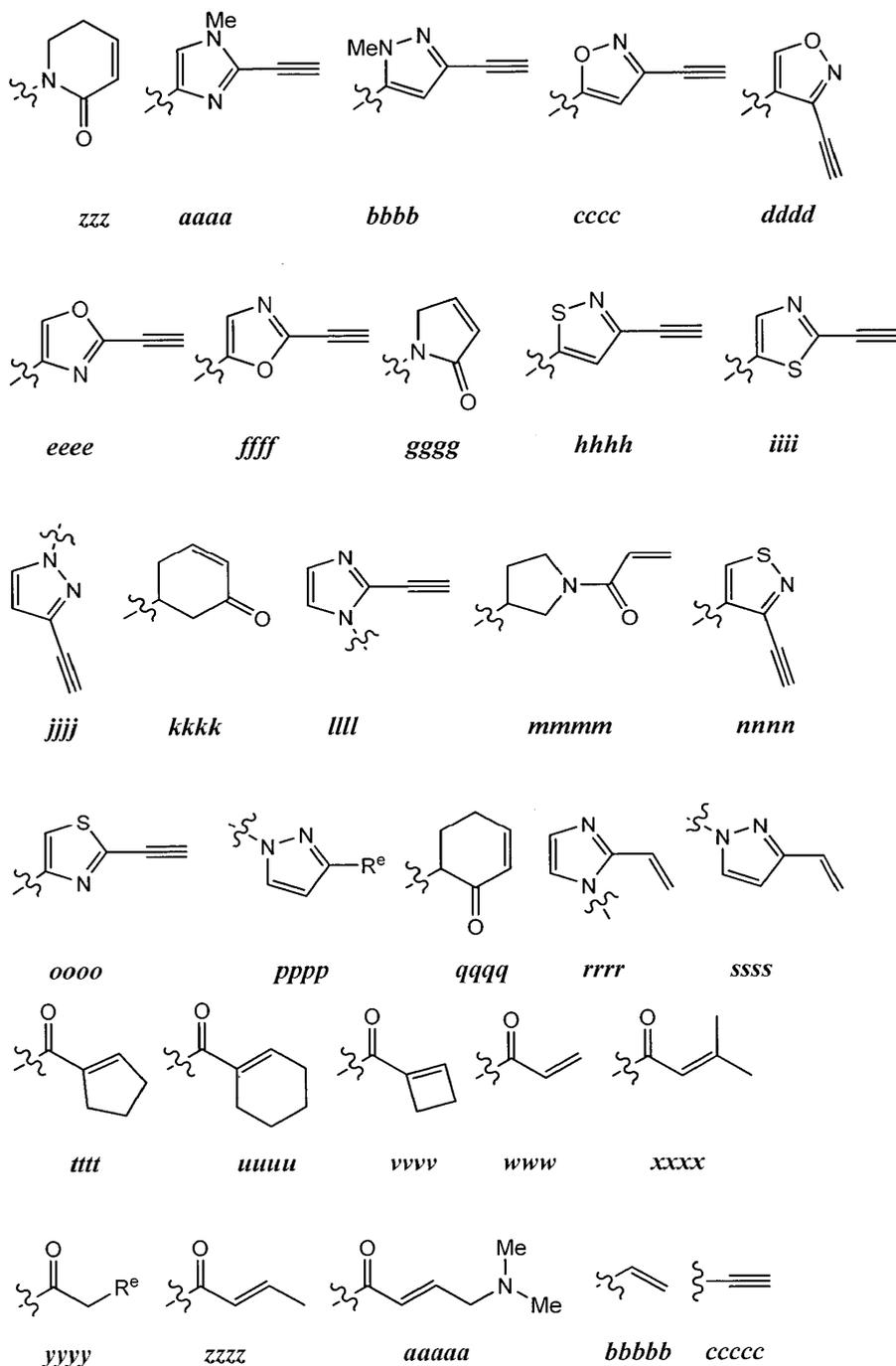


xxx



yyy

ES 2 805 359 T3



en donde cada R^e es independientemente un grupo lábil adecuado, NO₂, CN o oxo.

5 En ciertas realizaciones, R¹ es -C=CH, -C≡CCH₂NH(isopropilo), -NHC(O)C≡CCH₂CH₃, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡CCH₂OH, -CH₂C(O)C≡CH, -C(O)C≡CH o -CH₂OC(=O)C≡CH. En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de -NHC(O)CH=CH₂, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂ o -CH₂N-HC(O)CH=CH₂.

En algunas realizaciones, R¹ es de 6-12 átomos de longitud. En ciertas realizaciones, R¹ es de 6-9 átomos de longitud. En ciertas realizaciones, R¹ es de 10-12 átomos de longitud. En ciertas realizaciones, R¹ es de al menos 8 átomos de longitud.

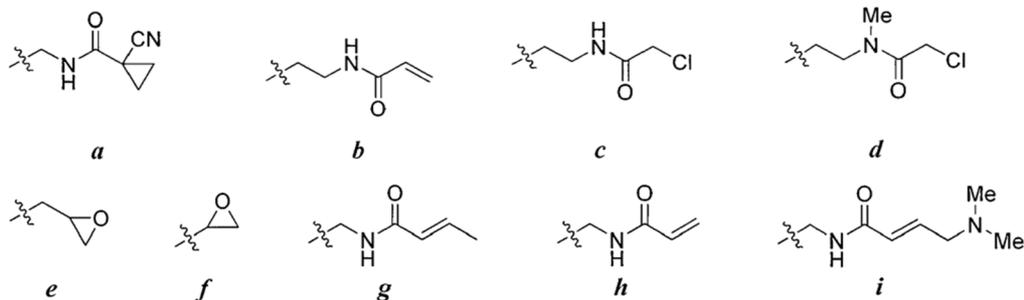
10 En ciertas realizaciones, R¹ es -C(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH(ciclopropilo), -C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃, -C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂CH₃ o -C(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃. En ciertas realizaciones, R¹ es -C(O)CH₂NHC(O)CH=CH₂, -C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃ o -C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃. En ciertas realizaciones, R¹ es -S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂, -S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃,

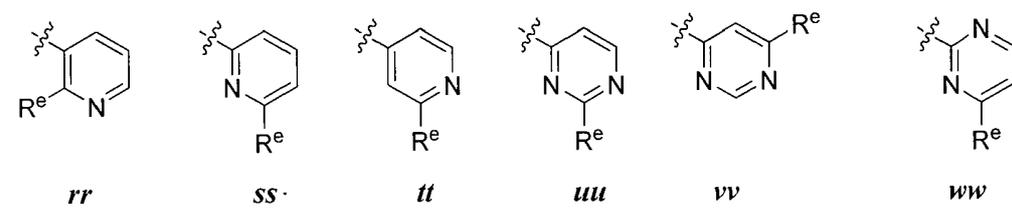
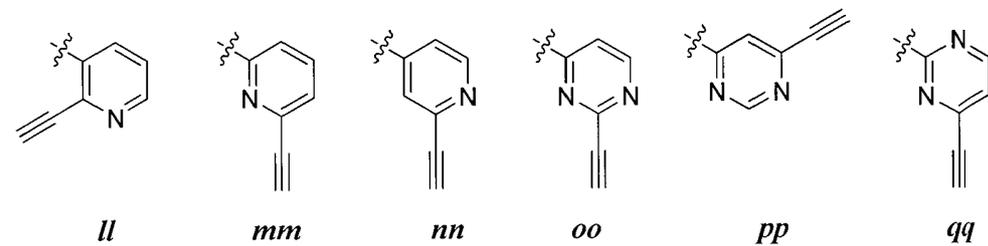
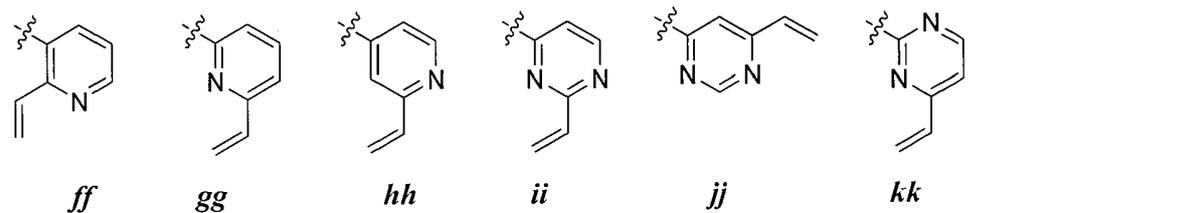
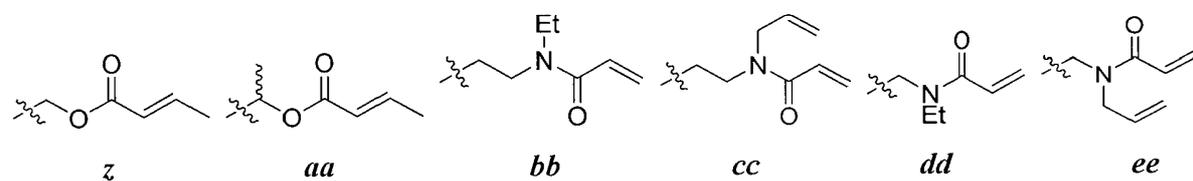
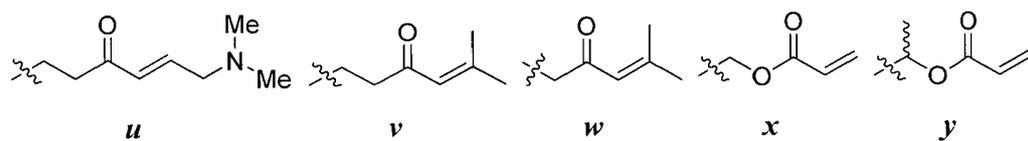
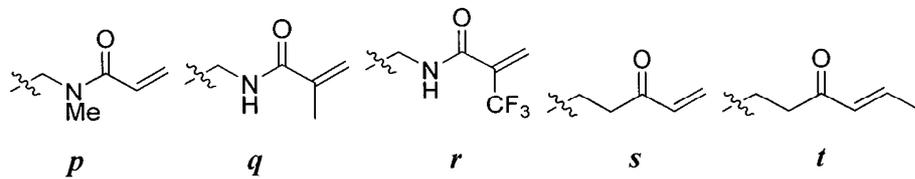
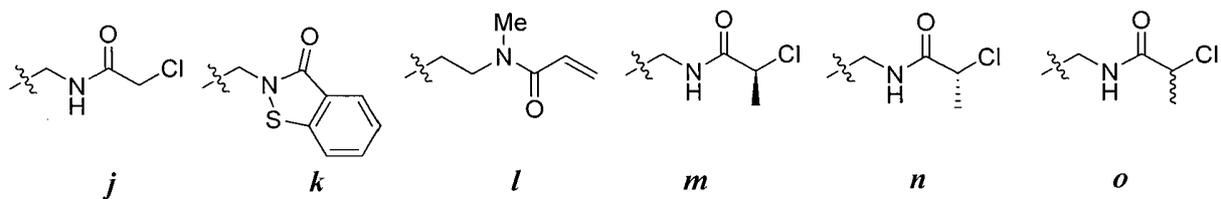
ES 2 805 359 T3

o $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$. En ciertas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$.

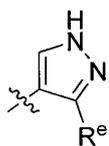
En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona de los expuestos en la tabla 2, a continuación, en donde cada línea ondulada indica el punto de unión al resto de la molécula.

5 Tabla 2: Grupos R^1 de ejemplo

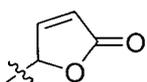




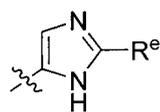
ES 2 805 359 T3



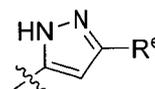
xx



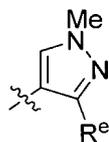
yy



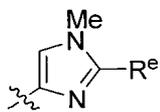
zz



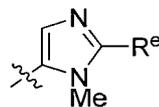
aaa



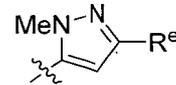
bbb



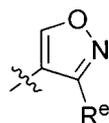
ccc



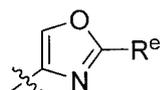
ddd



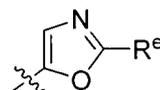
eee



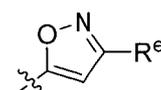
fff



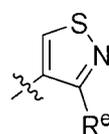
ggg



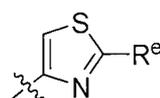
hhh



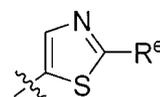
iii



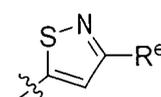
jjj



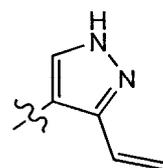
kkk



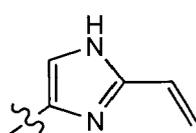
lll



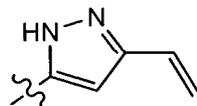
mmm



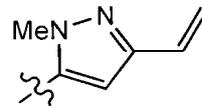
nnn



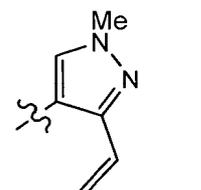
ooo



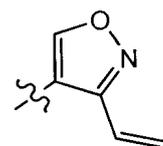
ppp



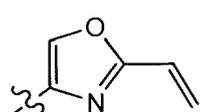
qqq



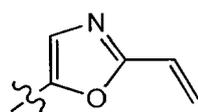
vvv



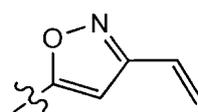
rrr



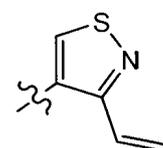
sss



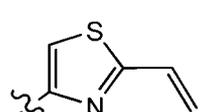
ttt



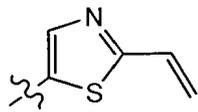
uuu



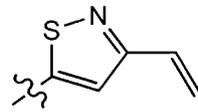
www



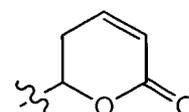
xxx



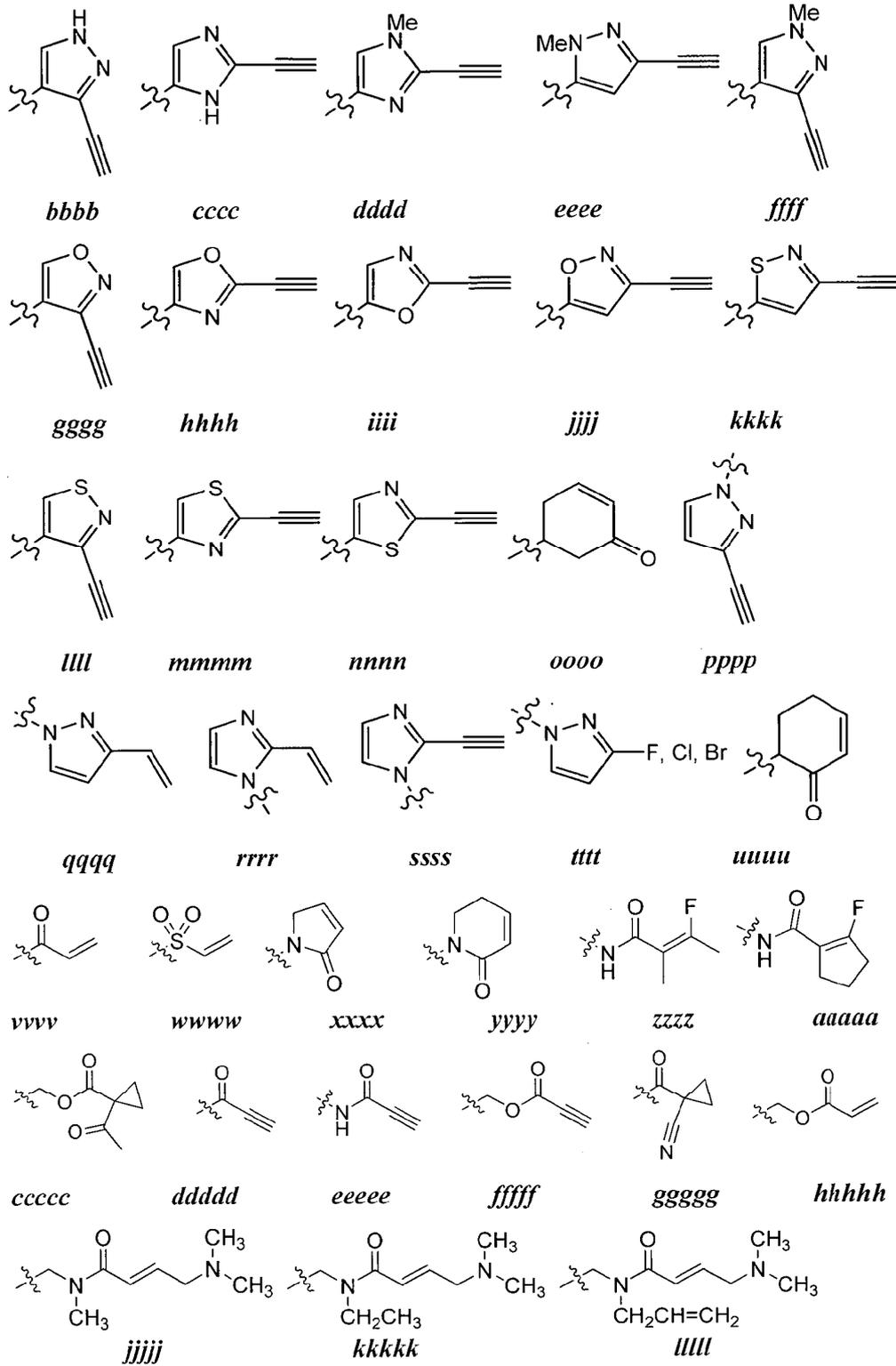
yyy



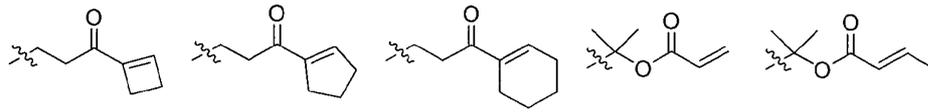
zzz



aaaa



ES 2 805 359 T3



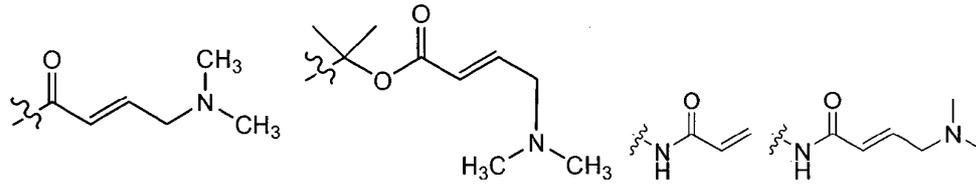
mmmmm

nnnnn

ooooo

ppppp

qqqqq

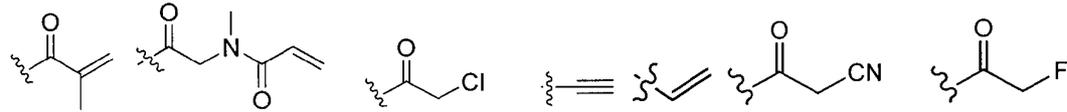


rrrrr

sssss

ttttt

uuuuu



vvvvv

wwwww

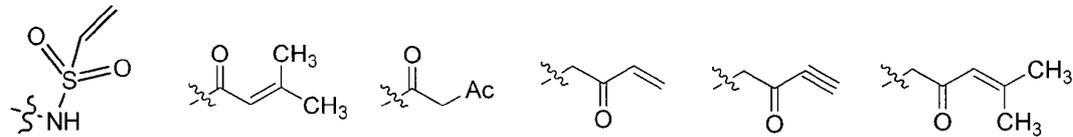
xxxxx

yyyyy

zzzzz

aaaaa

bbbbb



ccccc

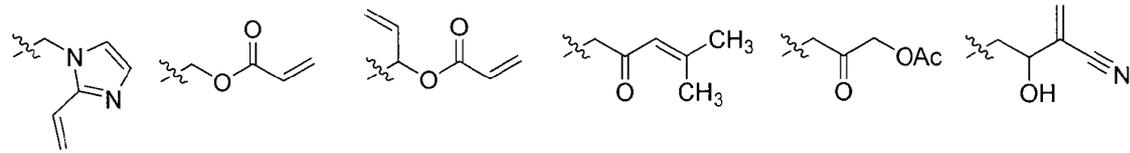
ddddd

eeeee

fffff

ggggg

hhhhh



iiiiii

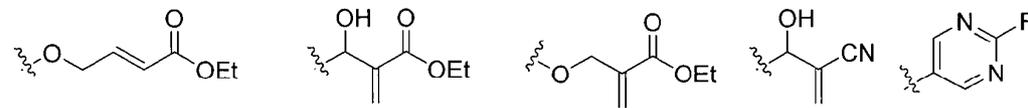
jjjjj

kkkkk

lllll

mmmmm

nnnnn



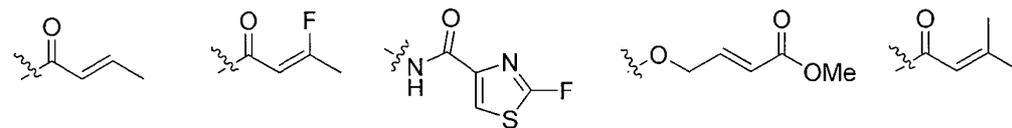
ooooo

ppppp

qqqqq

rrrrr

sssss



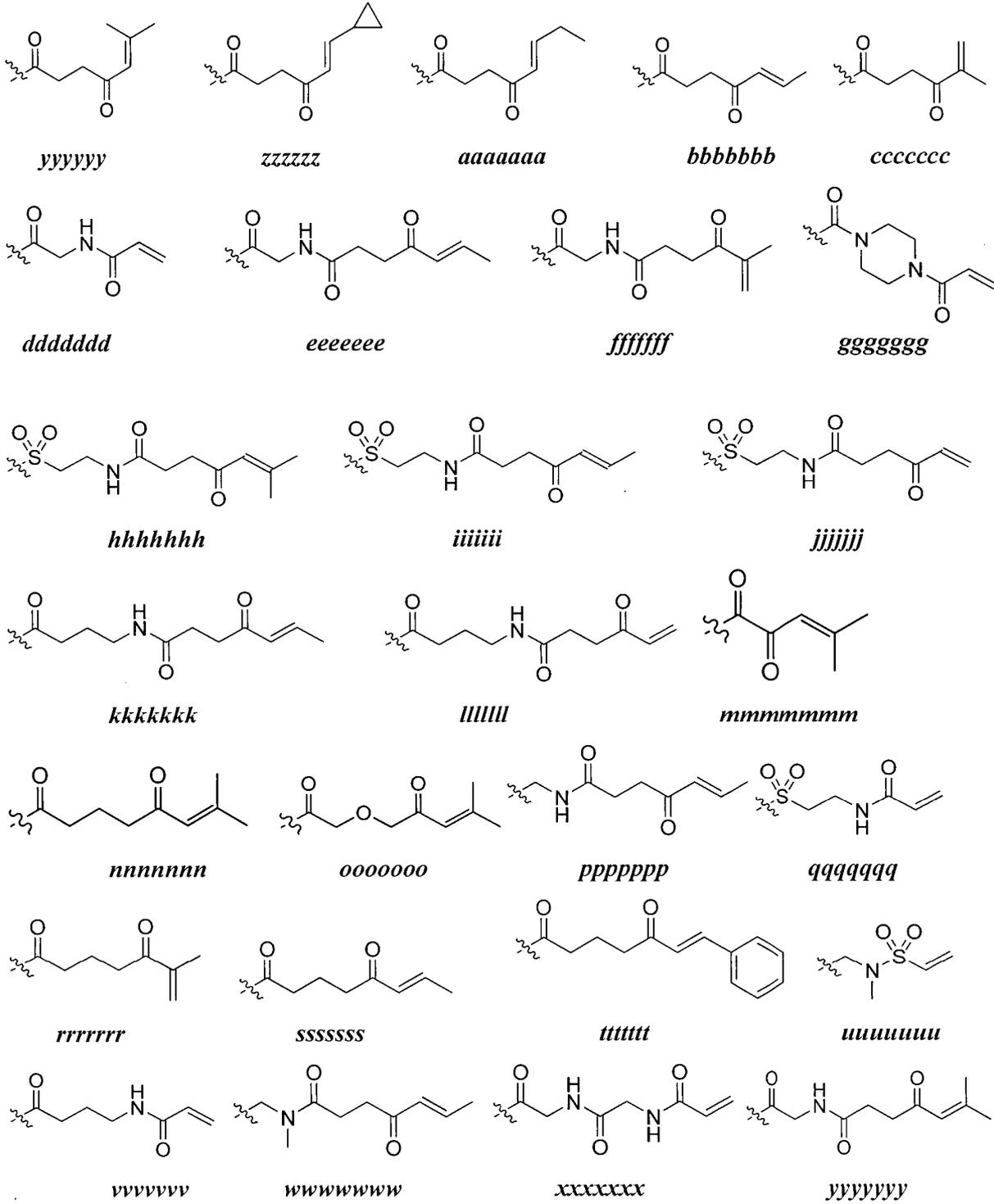
ttttt

uuuuu

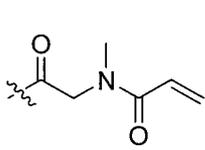
vvvvv

wwwww

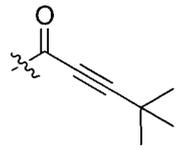
xxxxx



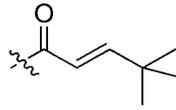
ES 2 805 359 T3



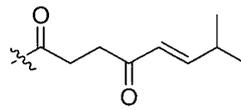
zzzzzzz



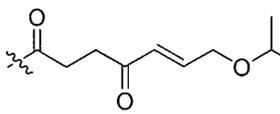
aaaaaaa



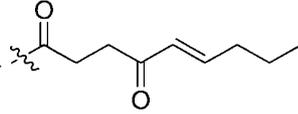
bbbbbbb



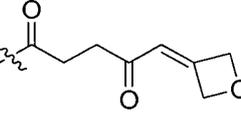
ccccccc



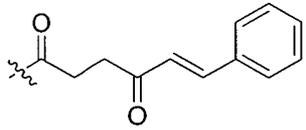
ddddddd



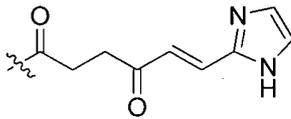
eeeeeee



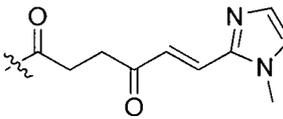
fffffff



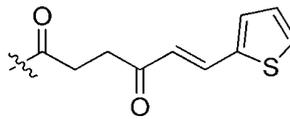
ggggggg



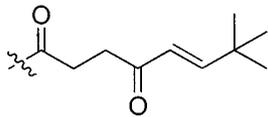
hhhhhhh



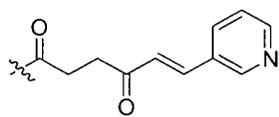
iiiiiii



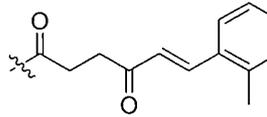
jjjjjjj



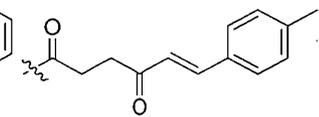
kkkkkkk



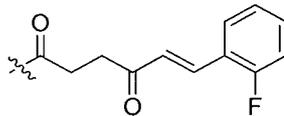
lllllll



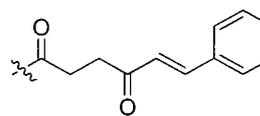
mmmmmmm



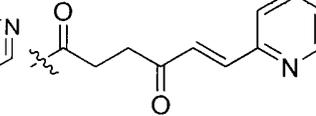
nnnnnnn



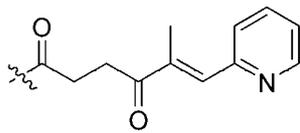
ooooooooo



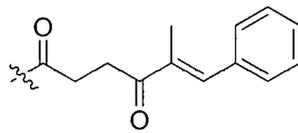
ppppppp



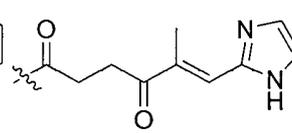
qqqqqqq



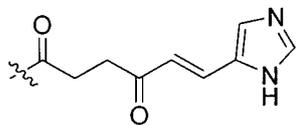
rrrrrrr



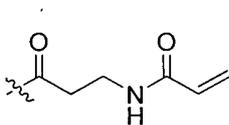
sssssss



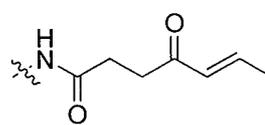
ttttttt



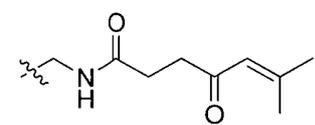
uuuuuuu



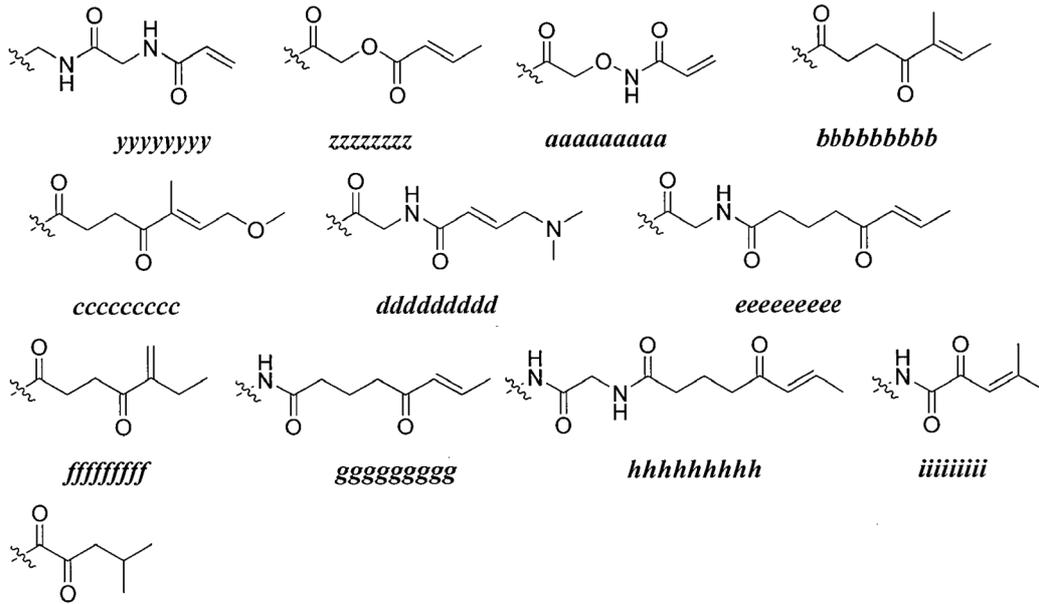
vvvvvvv



wwwww



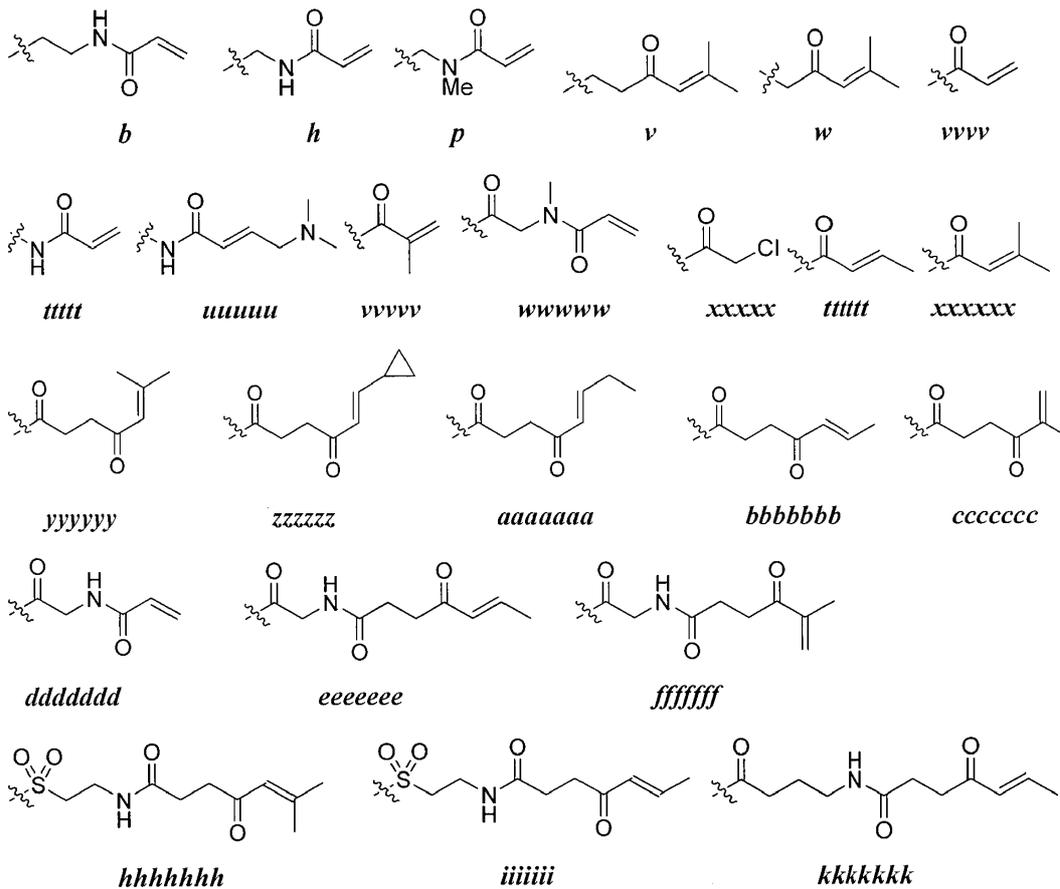
xxxxxxx



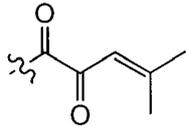
o *jiiiiii*,

en donde cada R^o es independientemente un grupo lábil adecuado, NO₂, CN o oxo.

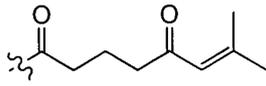
En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona de:



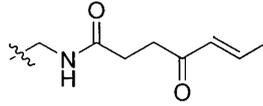
ES 2 805 359 T3



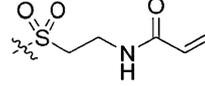
mmmmmmm



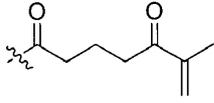
nnnnnnn



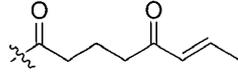
ppppppp



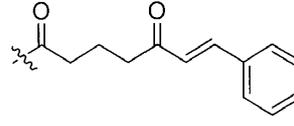
qqqqqqq



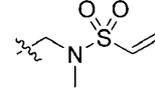
rrrrrrr



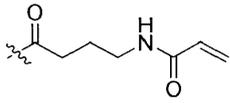
sssssss



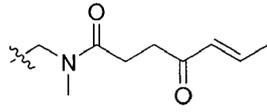
ttttttt



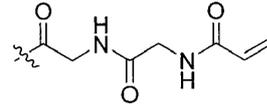
uuuuuuu



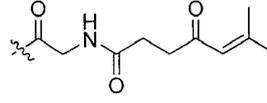
vvvvvvv



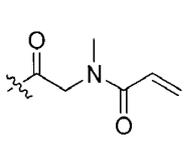
wwwwwww



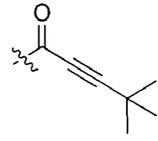
xxxxxxx



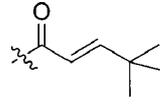
yyyyyyy



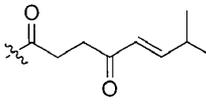
zzzzzzz



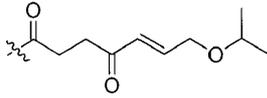
aaaaaaaaa



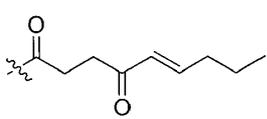
bbbbbbb



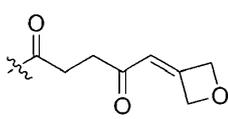
ccccccc



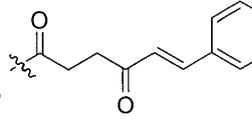
ddddddd



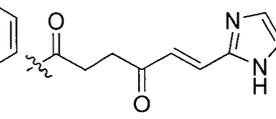
eeeeeee



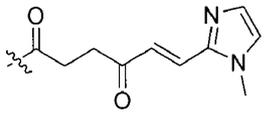
fffffff



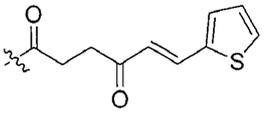
ggggggg



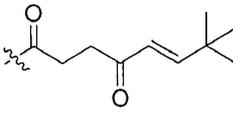
hhhhhhh



iiiiiii



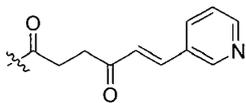
jjjjjjj



kkkkkkk



lllllll



mmmmmmm



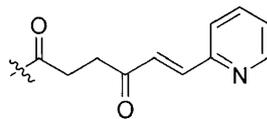
nnnnnnn



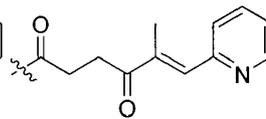
ooooooooo



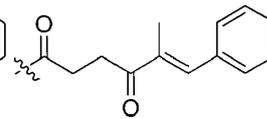
ppppppp



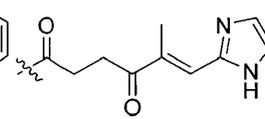
qqqqqqq



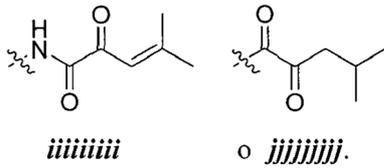
rrrrrrr



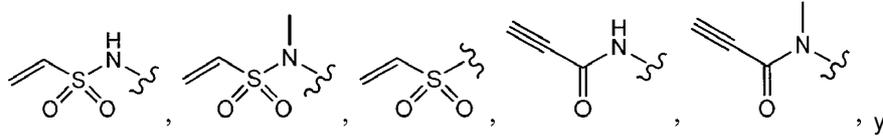
sssssss



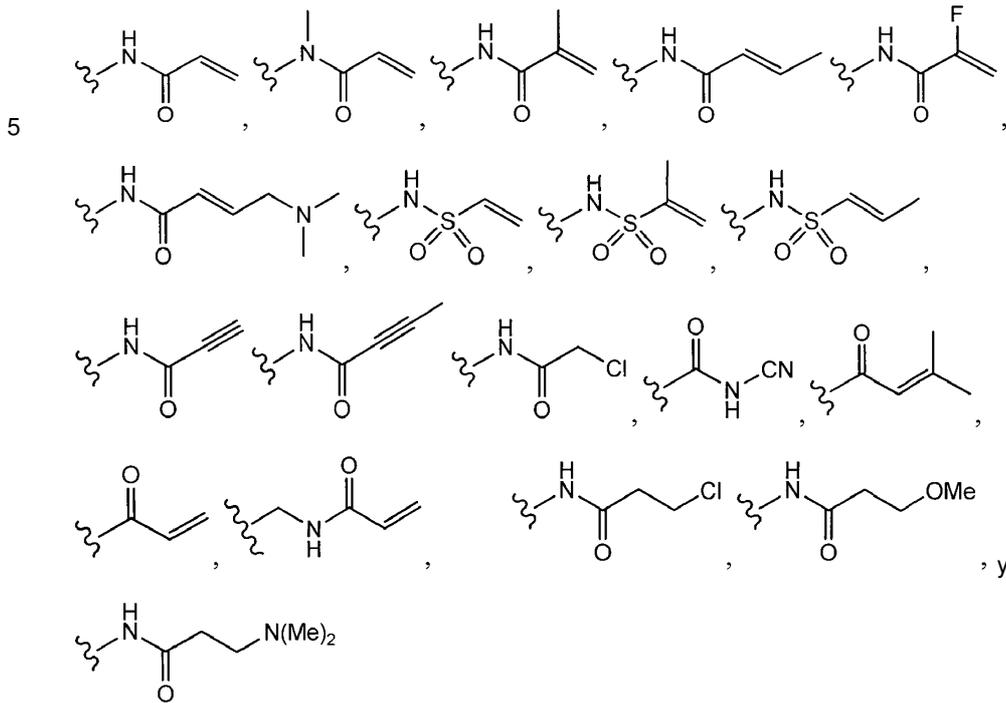
ttttttt



En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona de



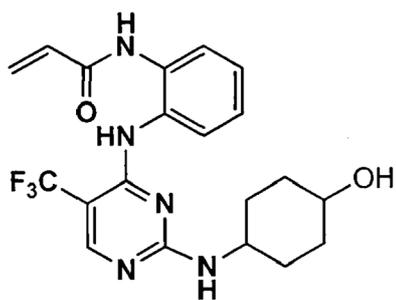
En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona de:



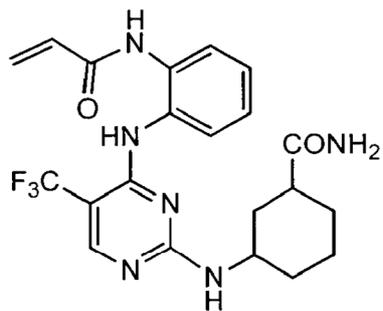
10 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de los representados en la tabla 3, más adelante.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los expuestos en la tabla 3, a continuación (compuestos que no son como se definen en las reivindicaciones, proporcionados como ejemplos de referencia):

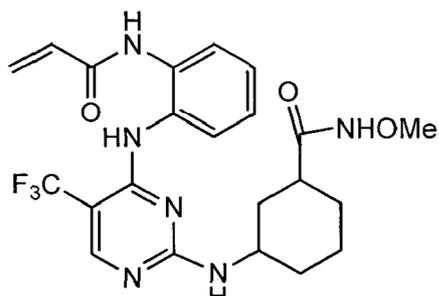
Tabla 3. Compuestos de ejemplo de fórmula I



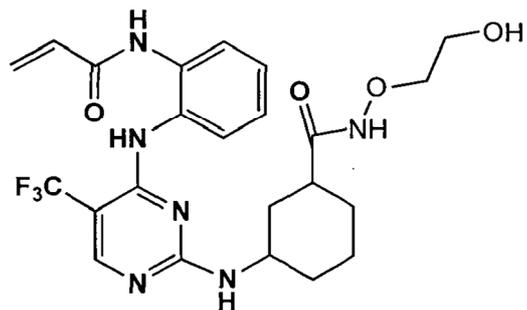
I-1



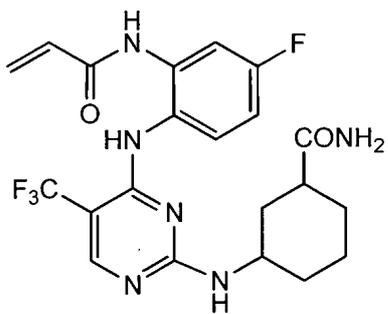
I-2



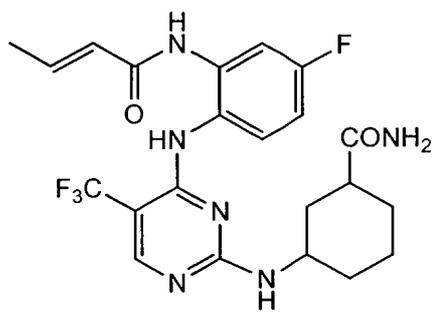
I-3



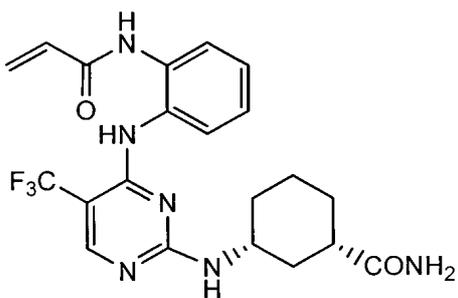
I-4



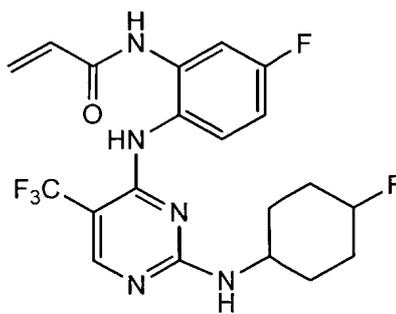
I-5



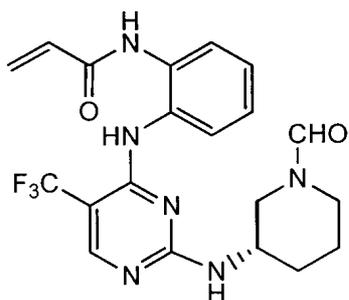
I-6



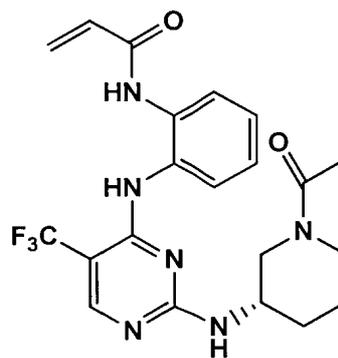
I-7



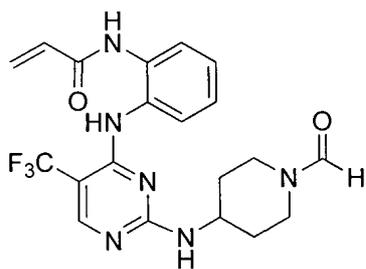
I-8



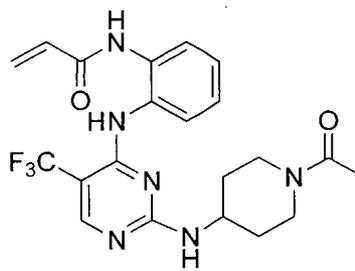
I-9



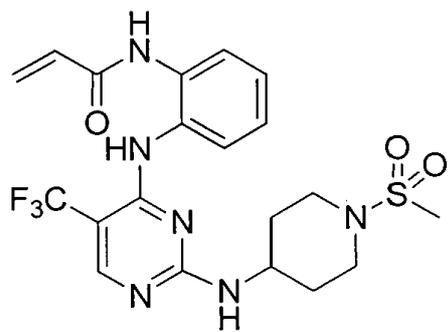
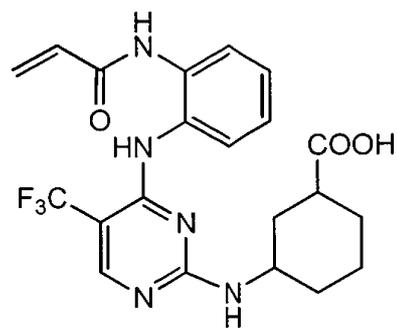
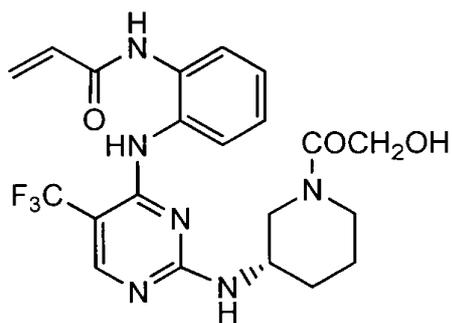
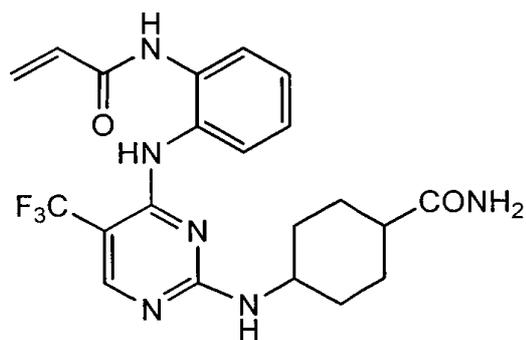
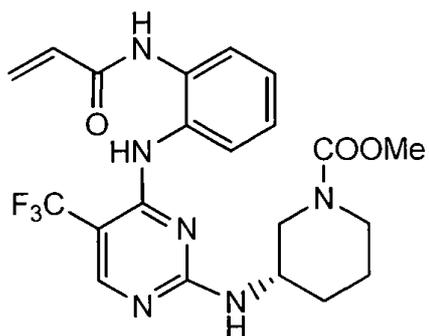
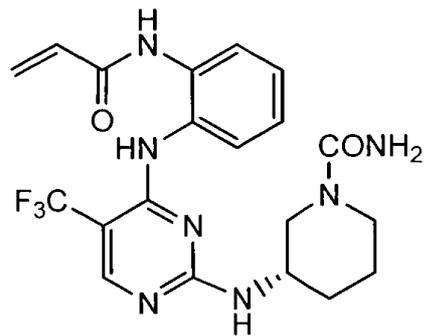
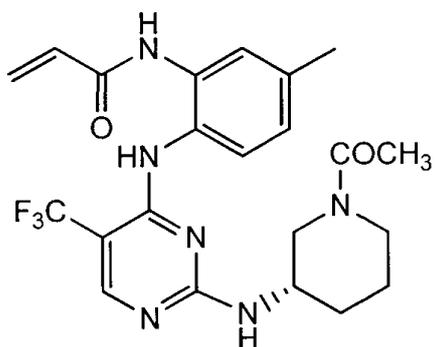
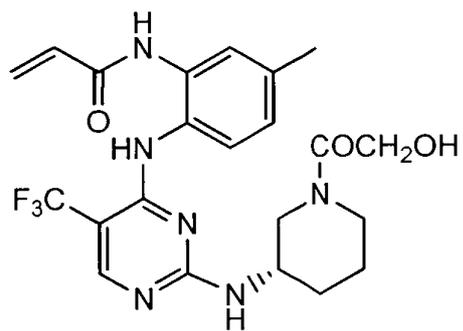
I-10

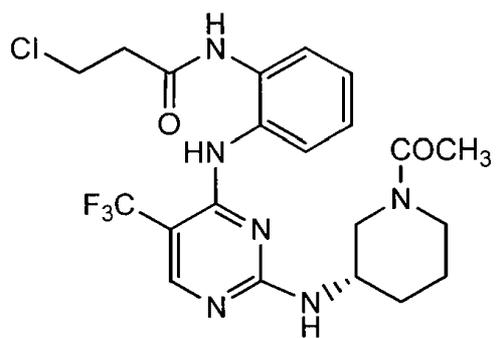


I-11

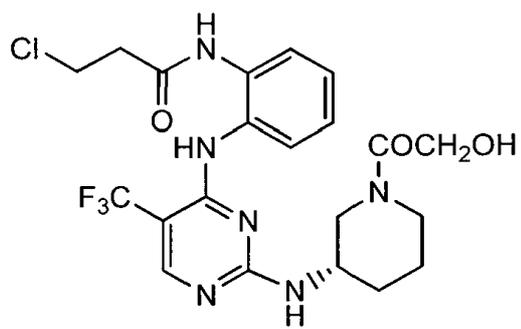


I-12

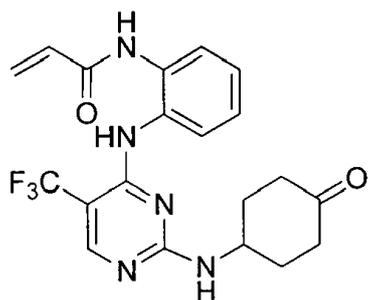
**I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20**



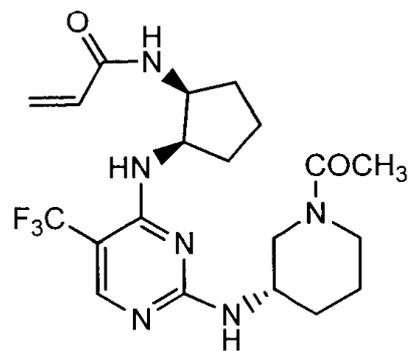
I-21



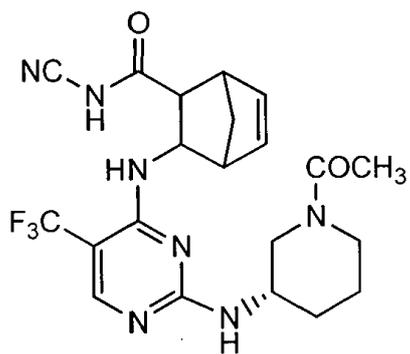
I-22



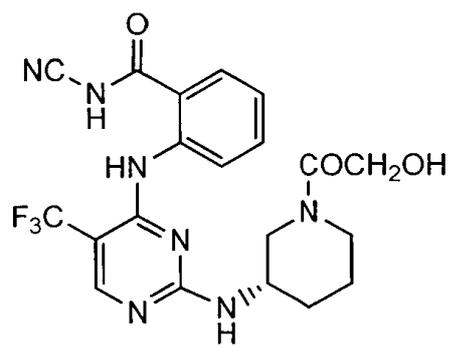
I-23



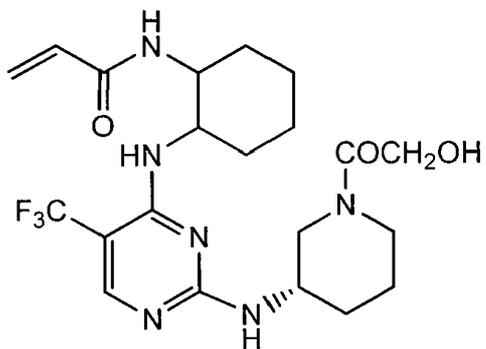
I-24



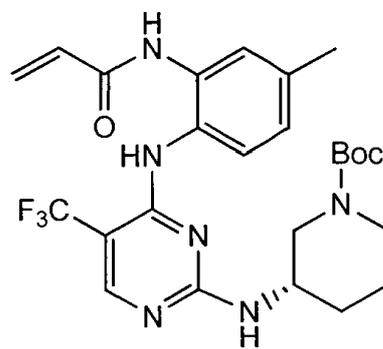
I-25



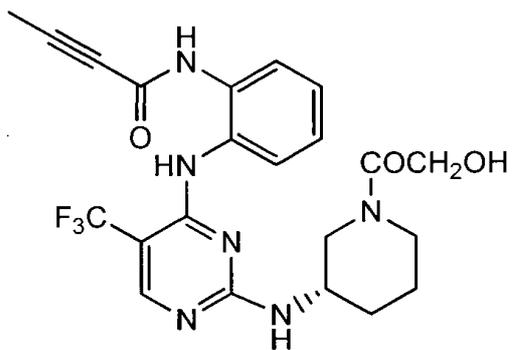
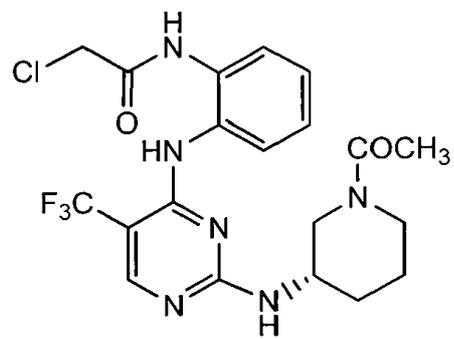
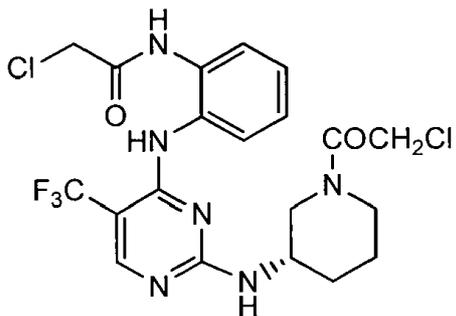
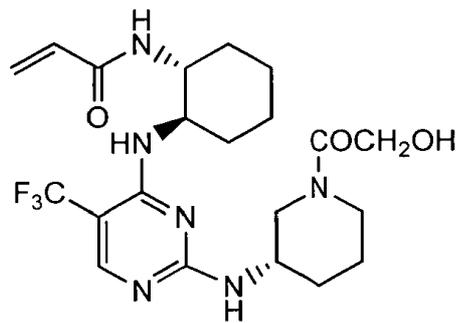
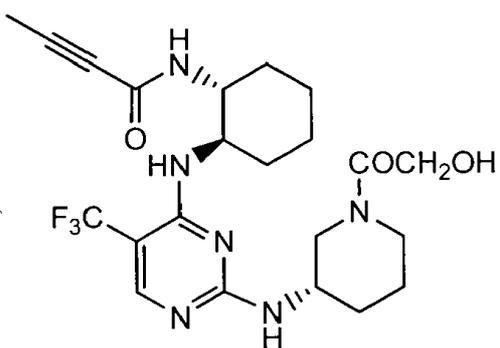
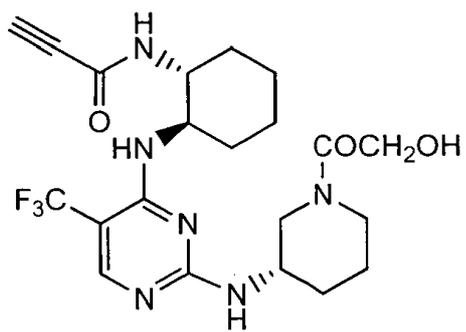
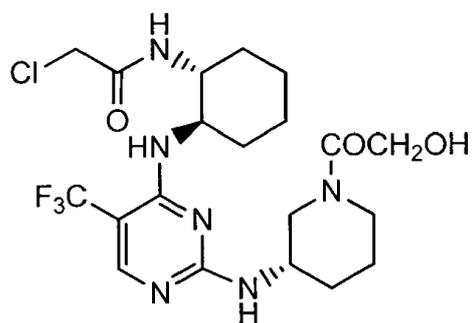
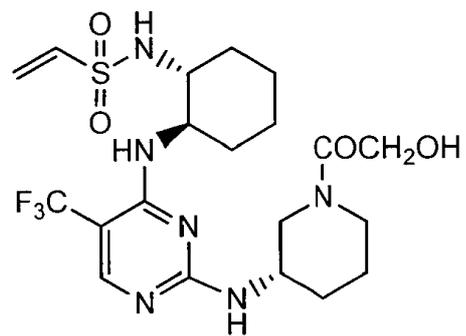
I-26

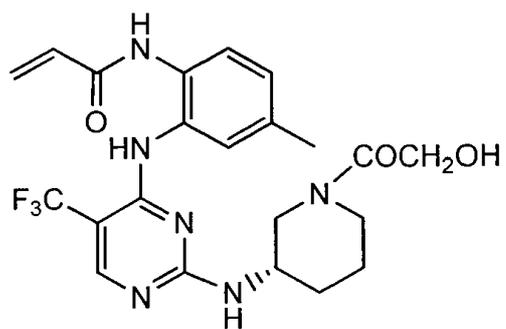


I-27

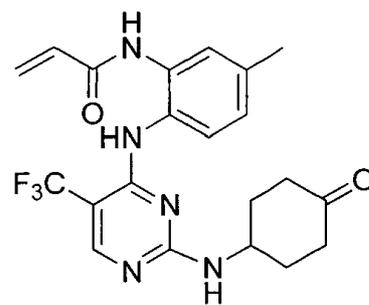


I-28

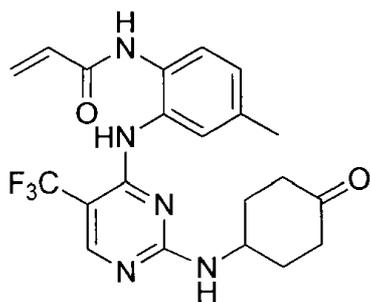
**I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36**



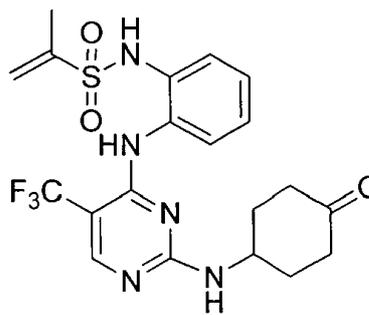
I-37



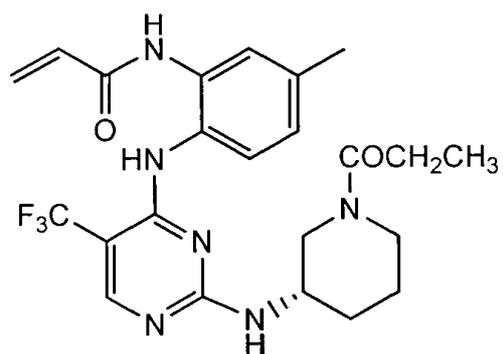
I-38



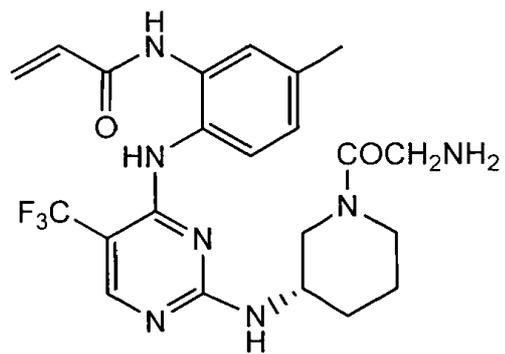
I-39



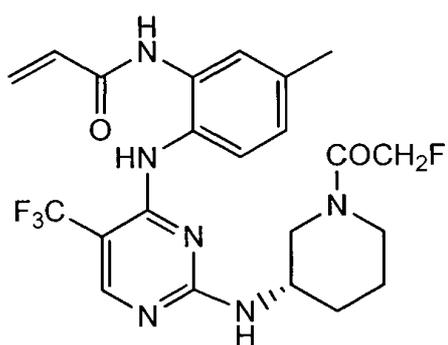
I-40



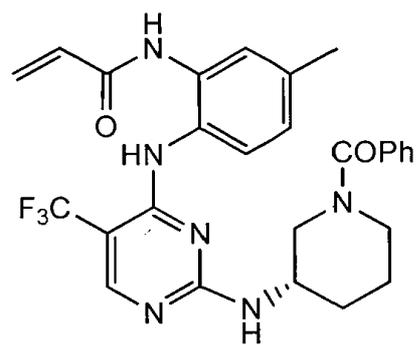
I-41



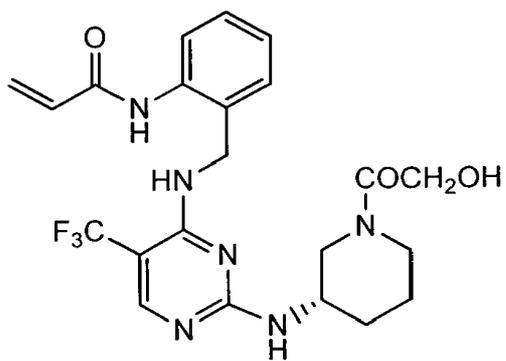
I-42



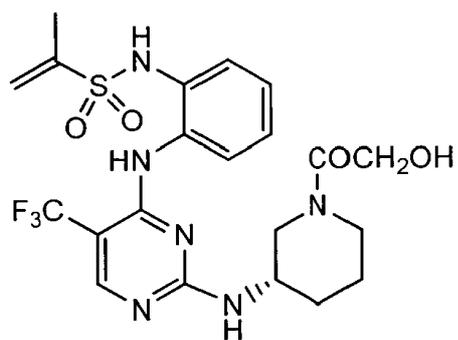
I-43



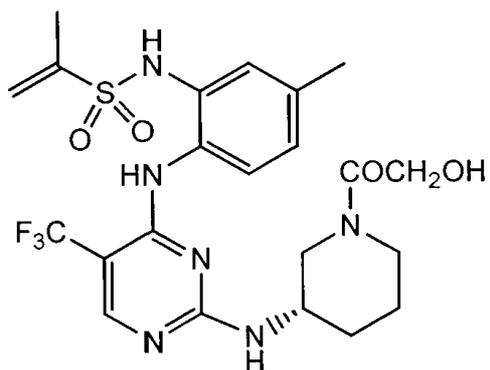
I-44



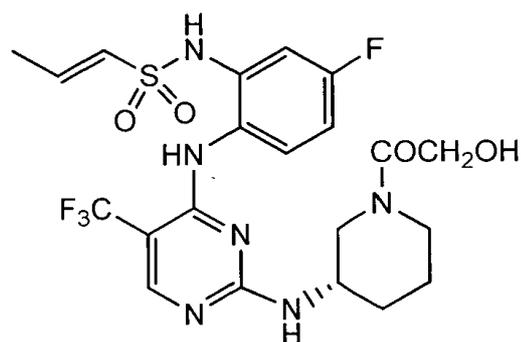
I-45



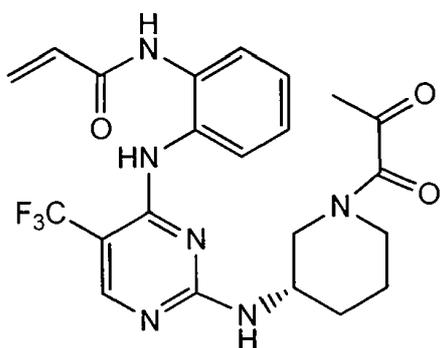
I-46



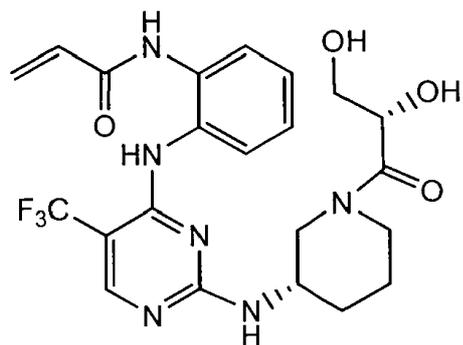
I-47



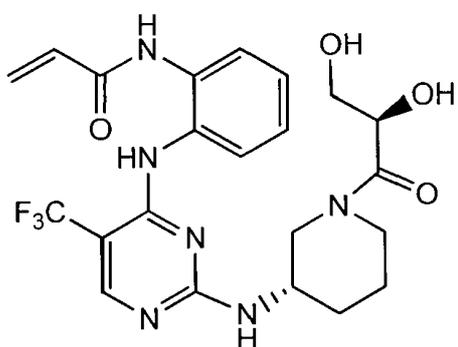
I-48



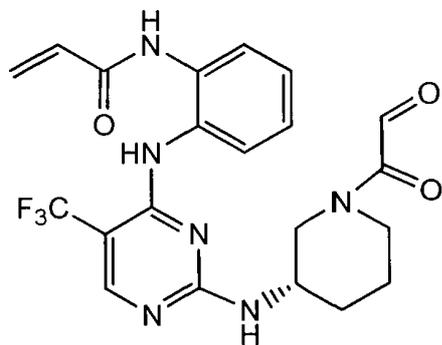
I-49



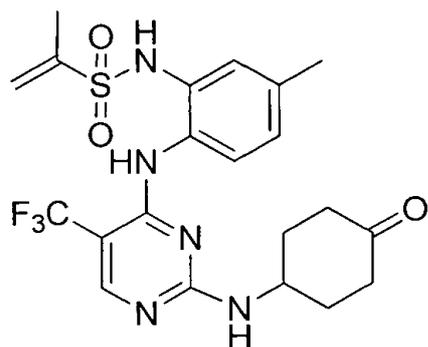
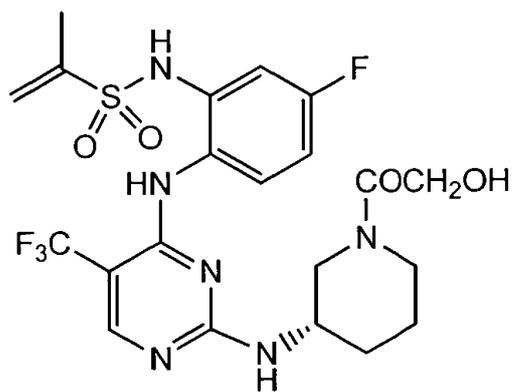
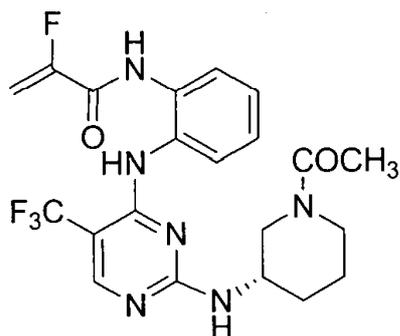
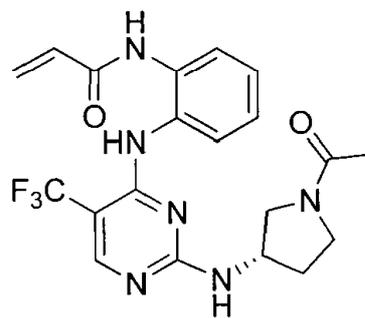
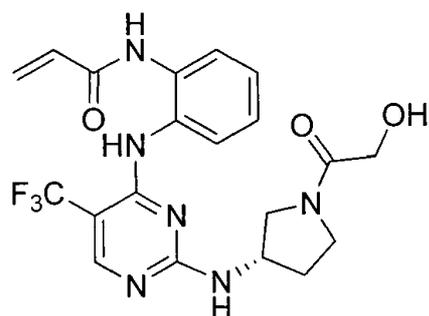
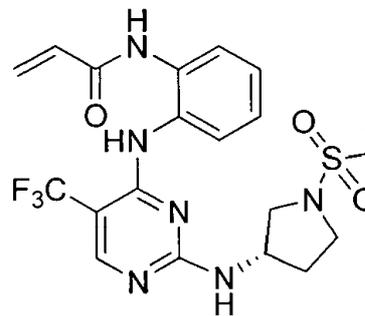
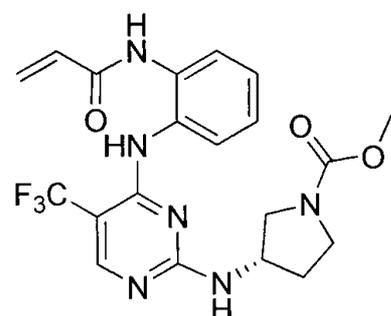
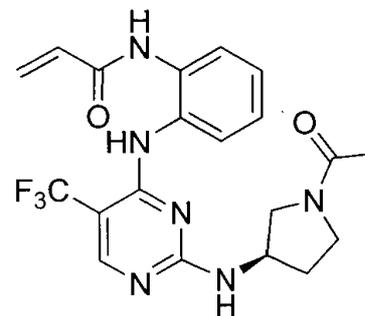
I-50

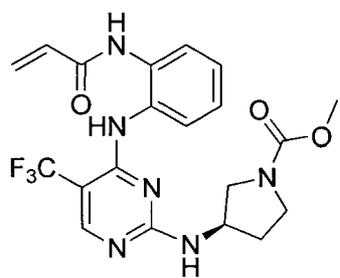


I-51

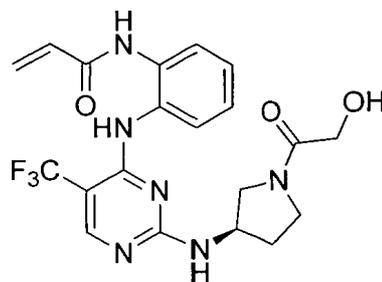


I-52

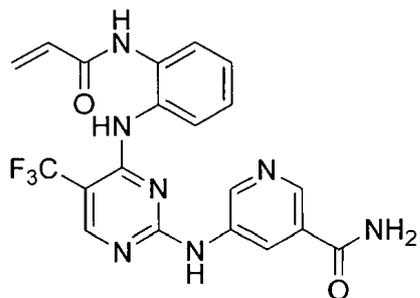
**I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60**



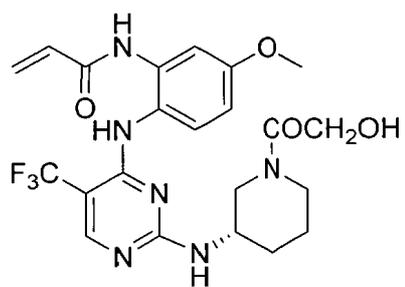
I-61



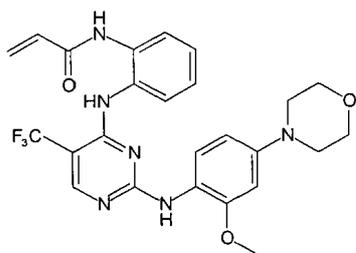
I-62



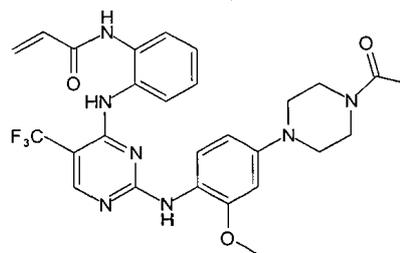
I-63



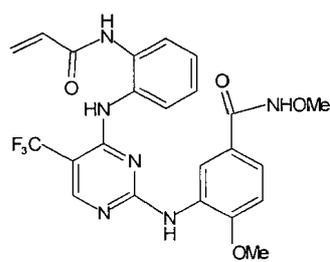
I-64



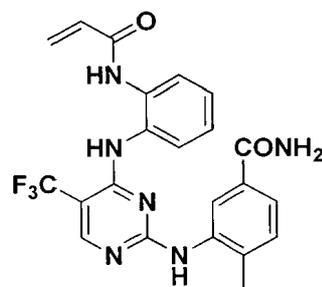
I-65



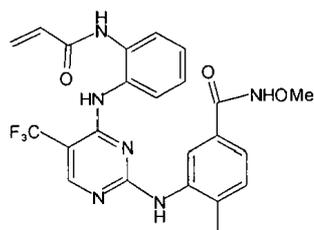
I-66



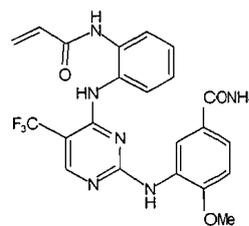
I-67



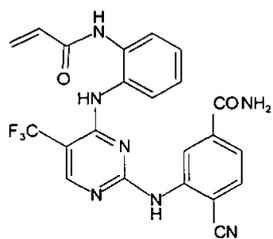
I-68



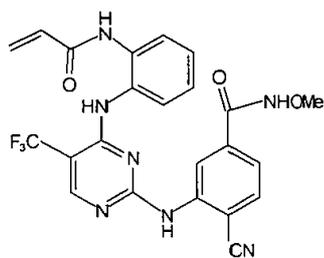
I-69



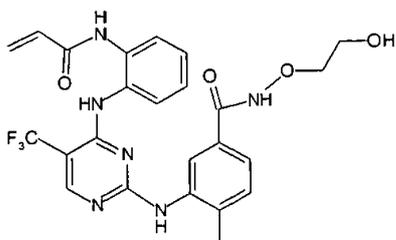
I-70



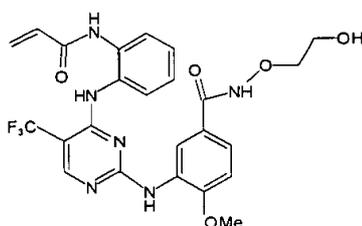
I-71



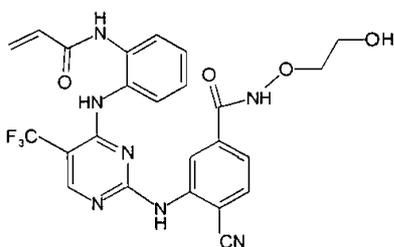
I-72



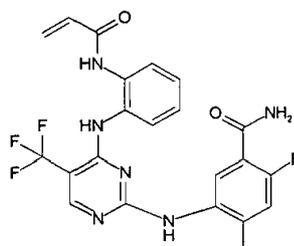
I-73



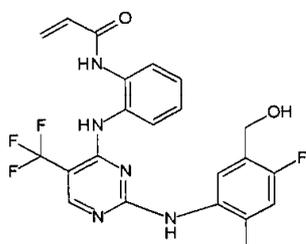
I-74



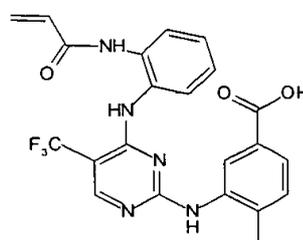
I-75



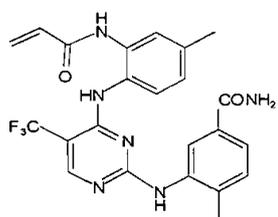
I-76



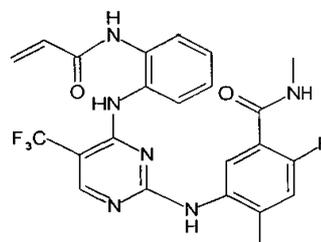
I-77



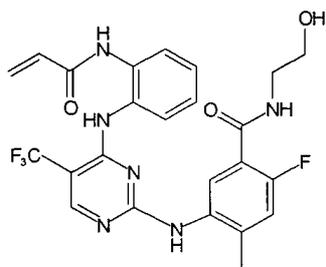
I-78



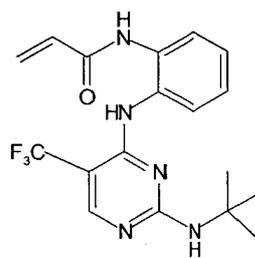
I-79



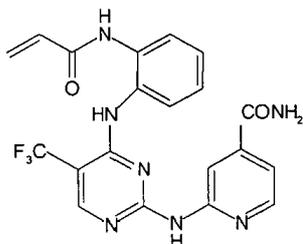
I-80



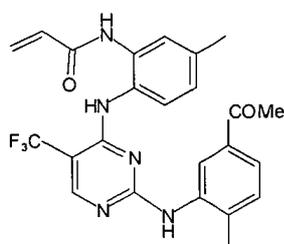
I-81



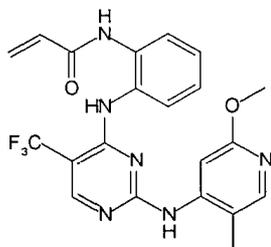
I-82



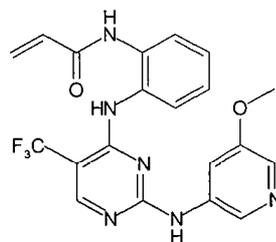
I-83



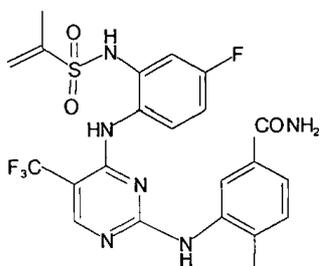
I-84



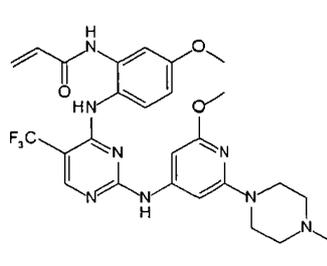
I-85



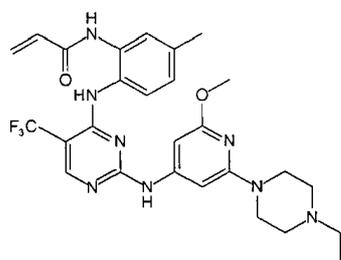
I-86



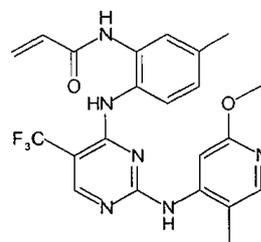
I-87



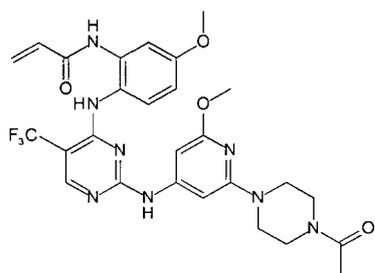
I-88



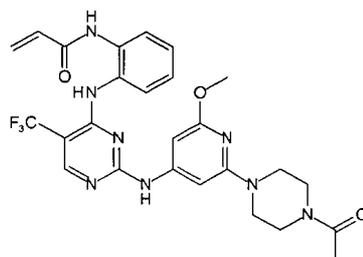
I-89



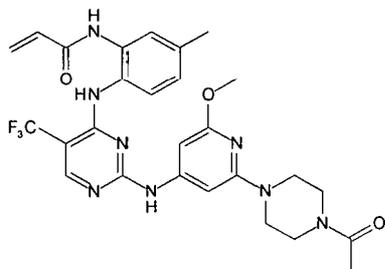
I-90



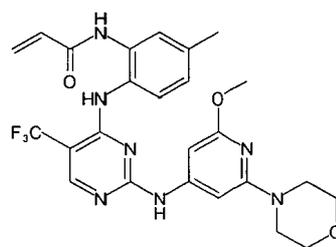
I-91



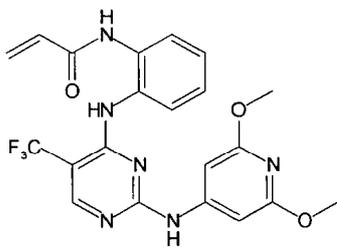
I-92



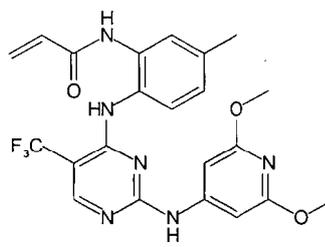
I-93



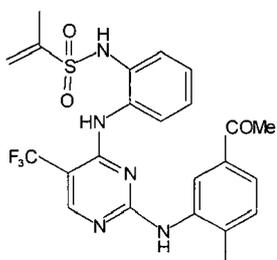
I-94



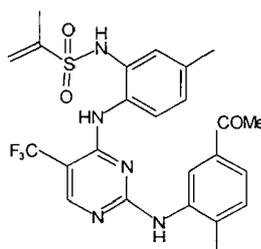
I-95



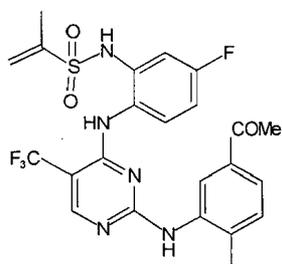
I-96



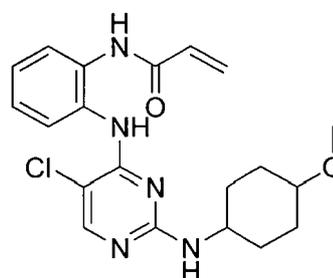
I-97



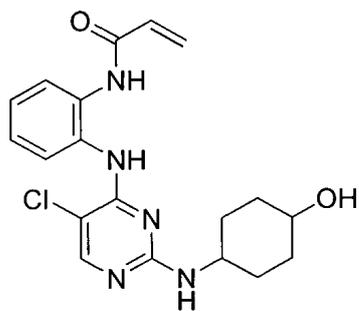
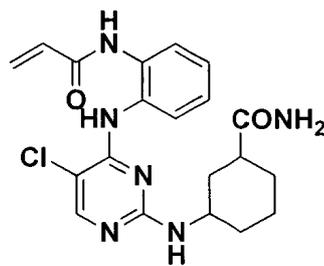
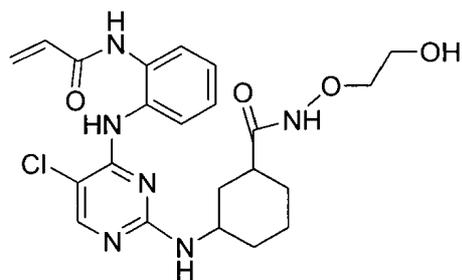
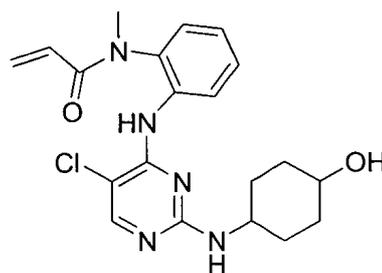
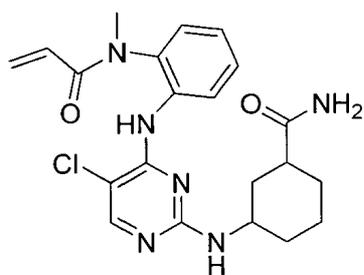
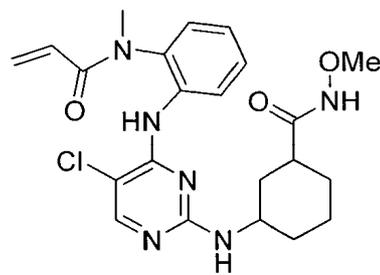
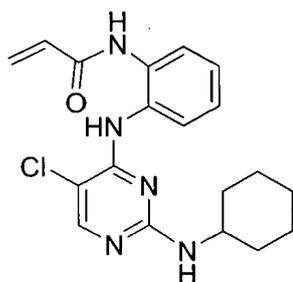
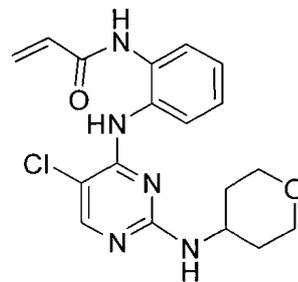
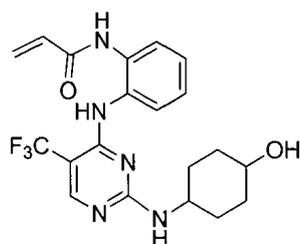
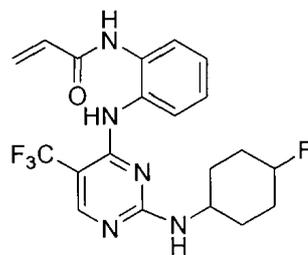
I-98

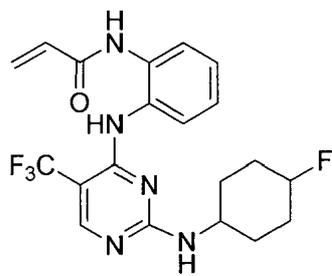


I-99

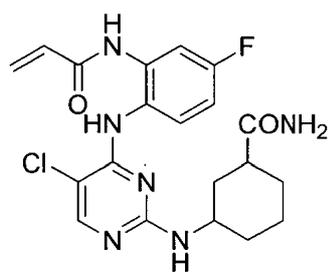


I-100

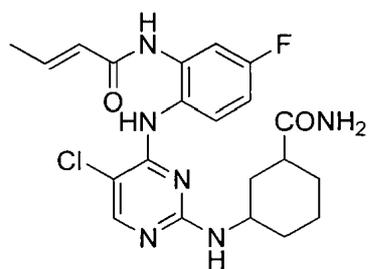
**I-101****I-102****I-103****I-104****I-105****I-106****I-107****I-108****I-109****I-110**



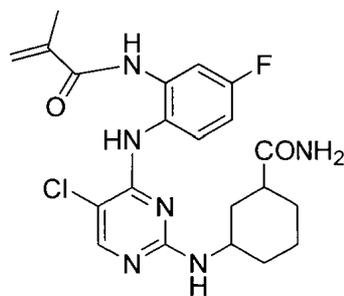
I-111



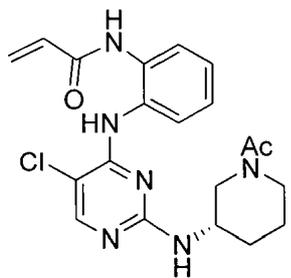
I-112



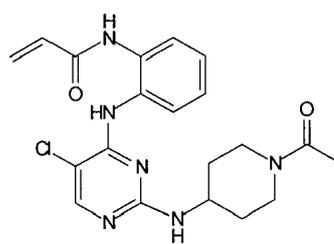
I-113



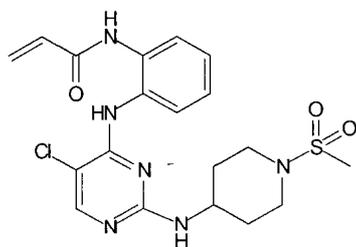
I-114



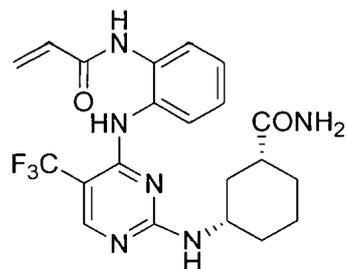
I-115



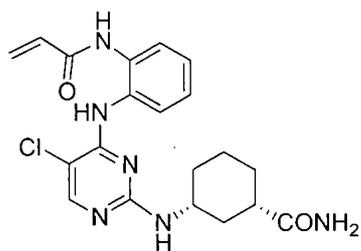
I-116



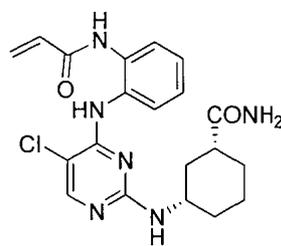
I-117



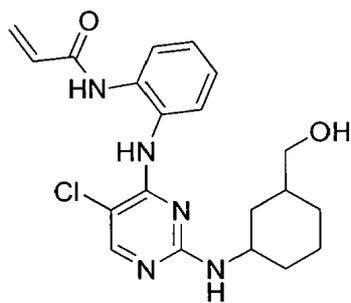
I-118



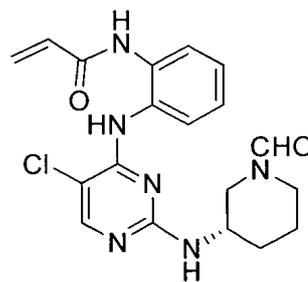
I-119



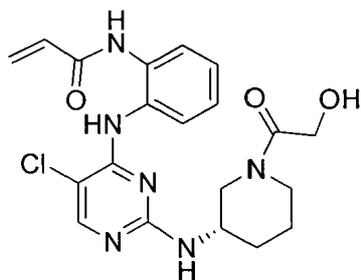
I-120



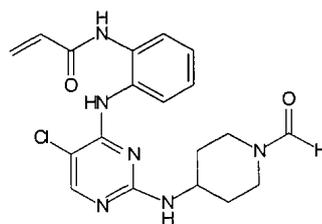
I-121



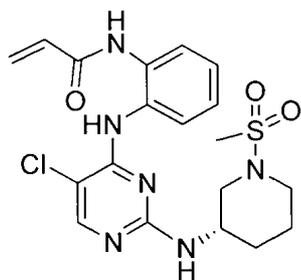
I-122



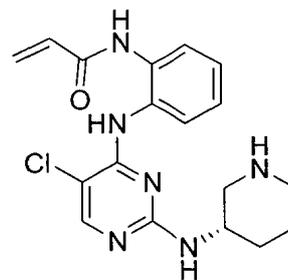
I-123



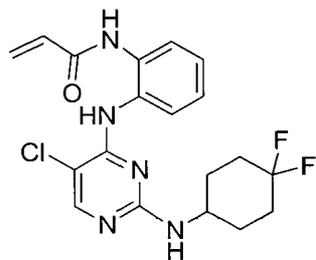
I-124



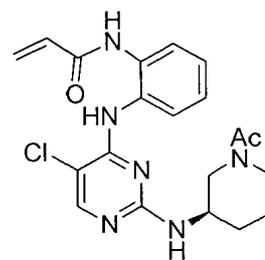
I-125



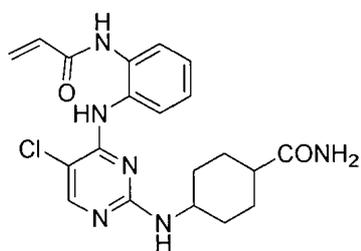
I-126



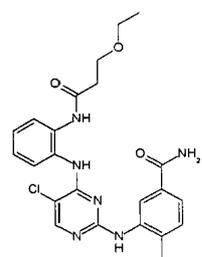
I-127



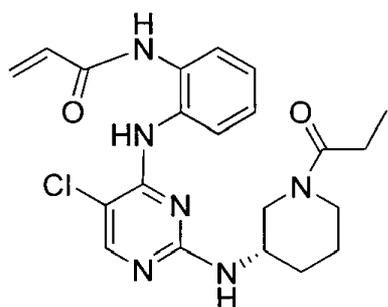
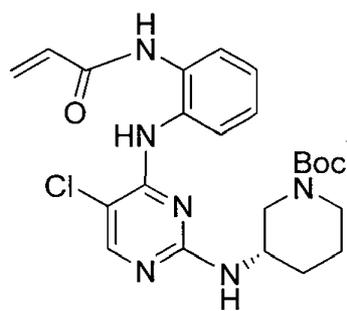
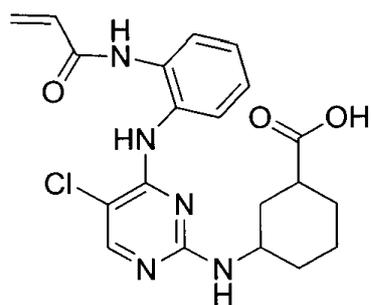
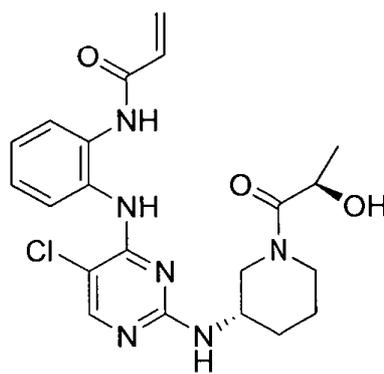
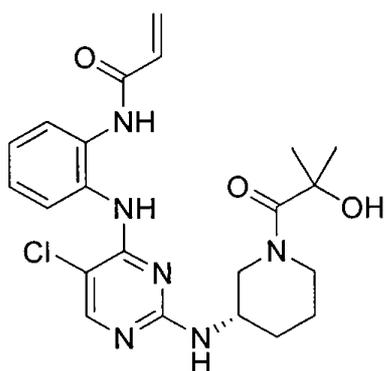
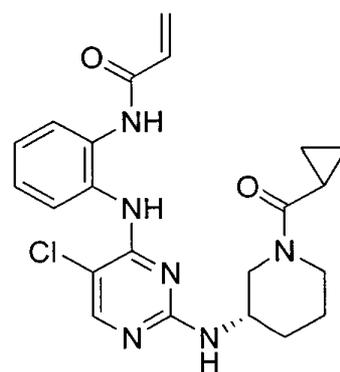
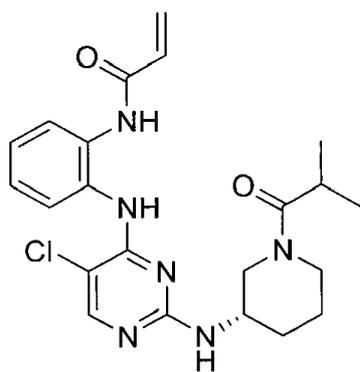
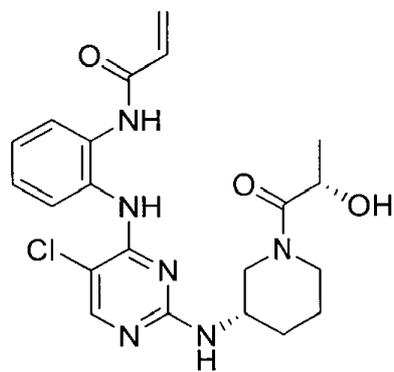
I-128

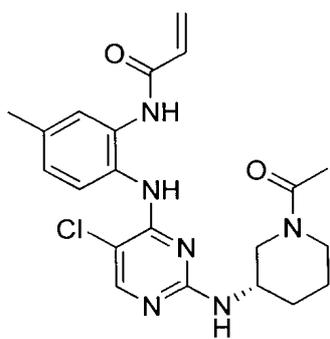


I-129

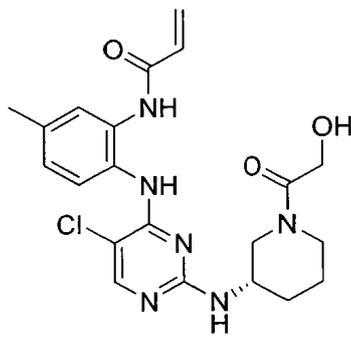


I-130

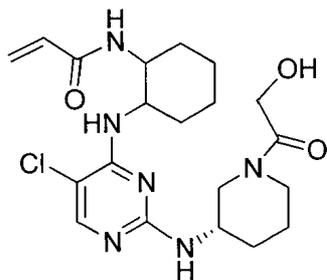
**I-131****I-132****I-133****I-134****I-135****I-136****I-137****I-138**



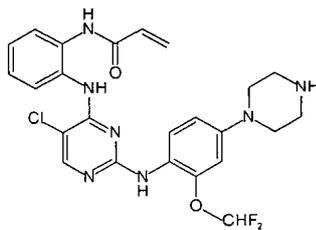
I-139



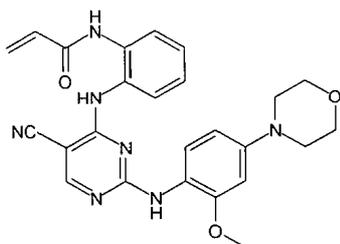
I-140



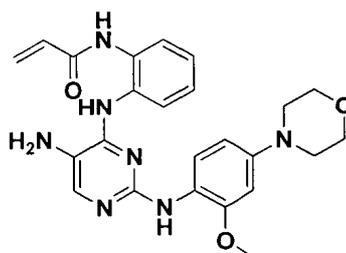
I-141



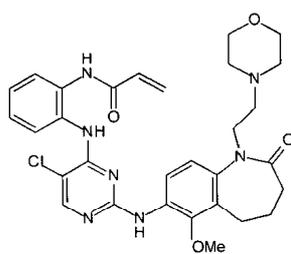
I-142



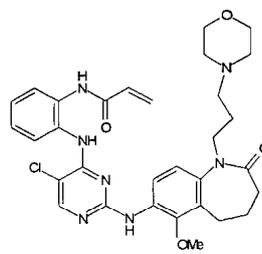
I-143



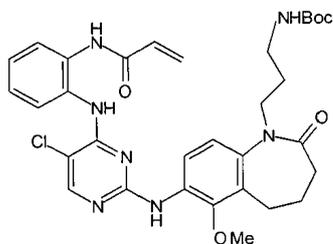
I-144



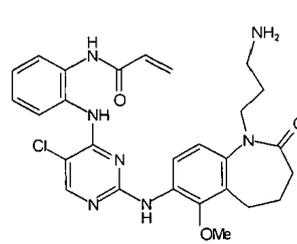
I-145



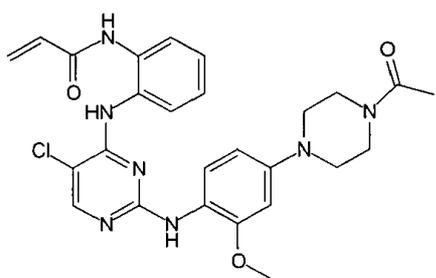
I-146



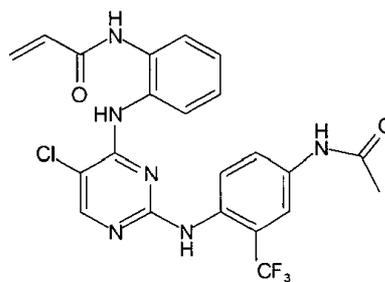
I-147



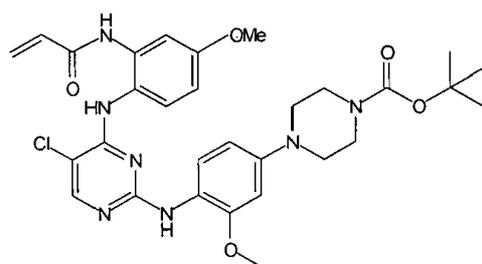
I-148



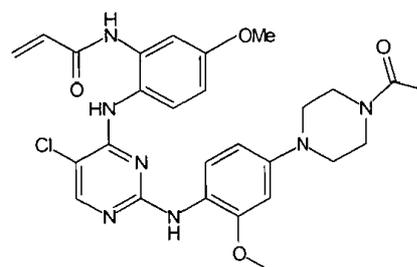
I-149



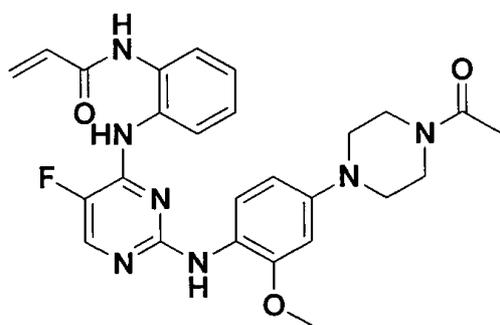
I-150



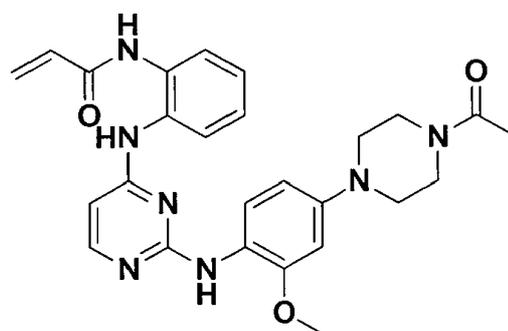
I-151



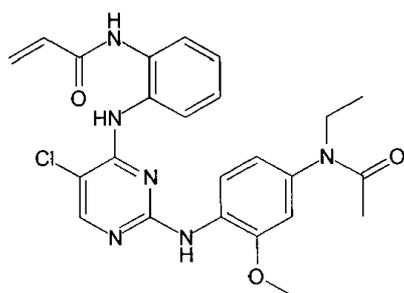
I-152



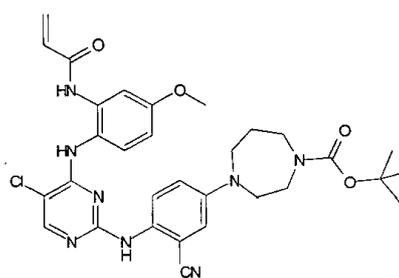
I-153



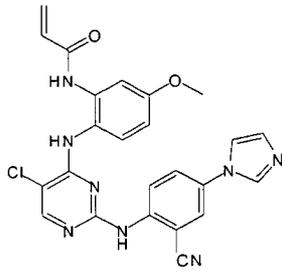
I-154



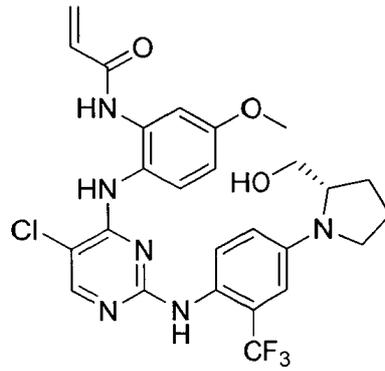
I-155



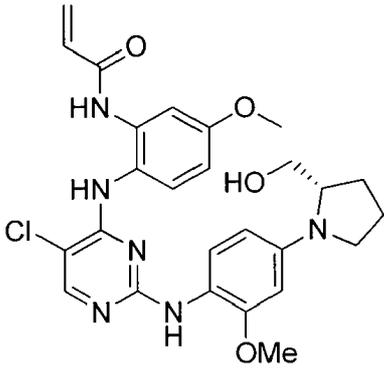
I-156



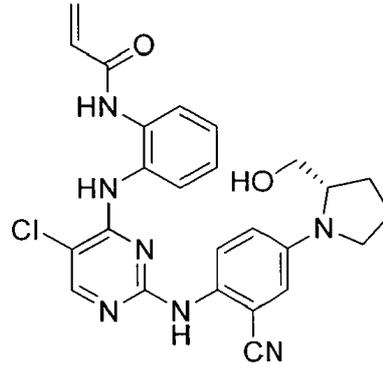
I-157



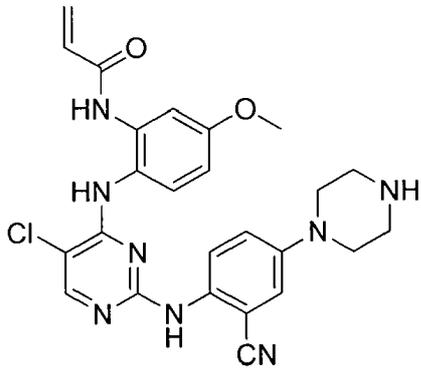
I-158



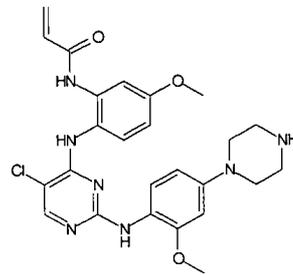
I-159



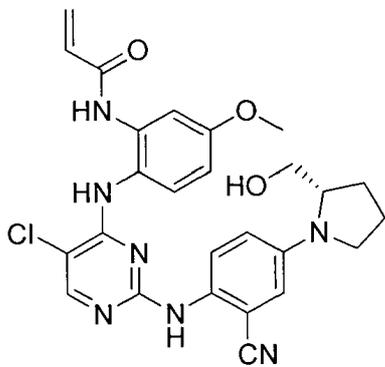
I-160



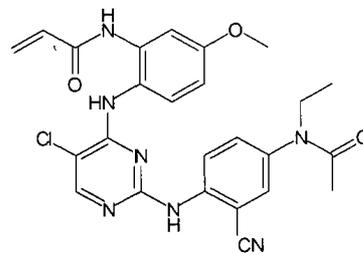
I-161



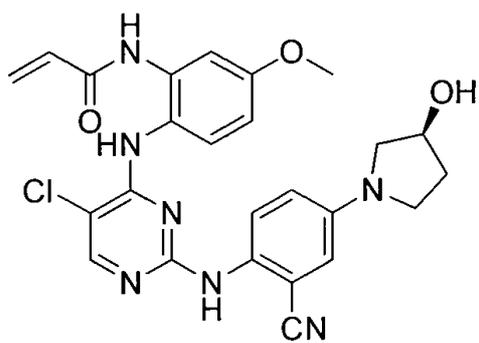
I-162



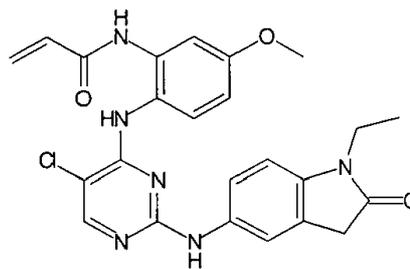
I-163



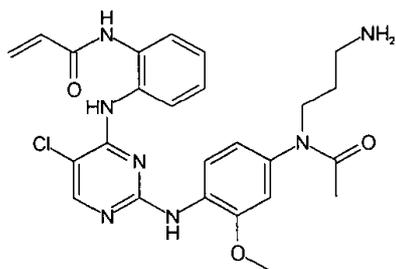
I-164



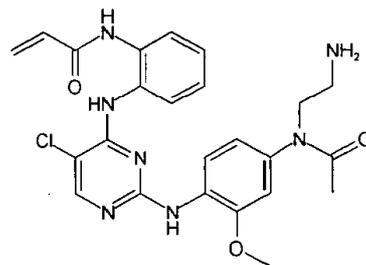
I-165



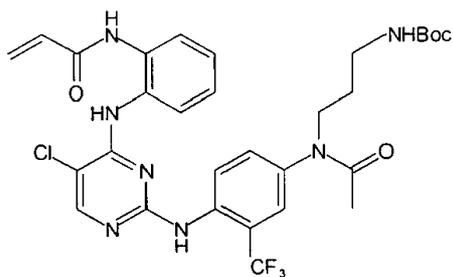
I-166



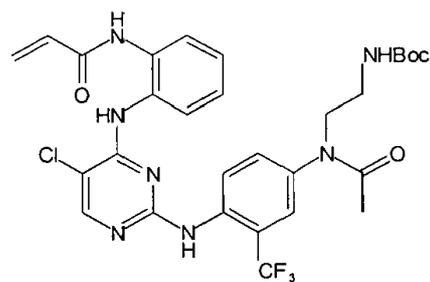
I-167



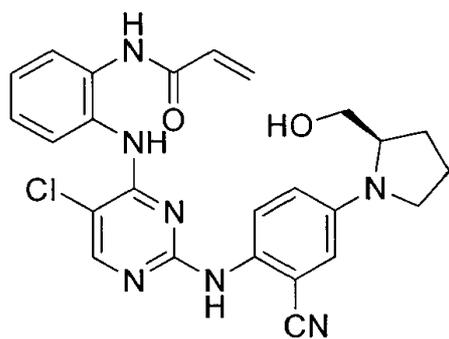
I-168



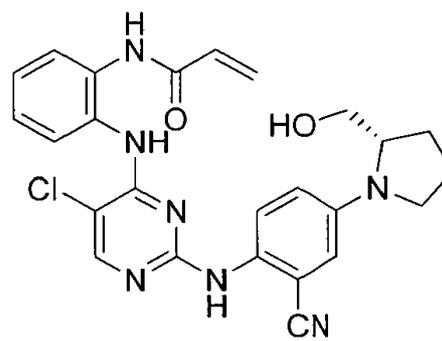
I-169



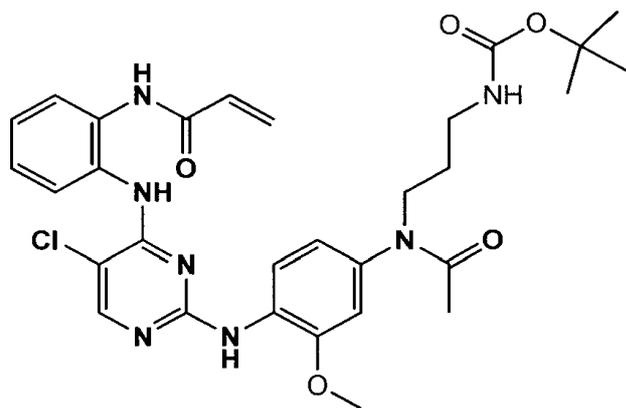
I-170



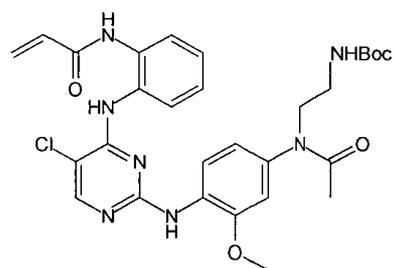
I-171



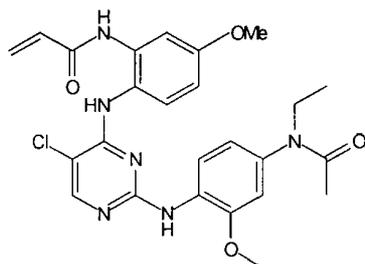
I-172



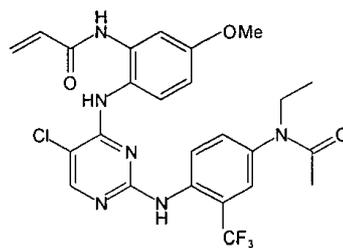
I-173



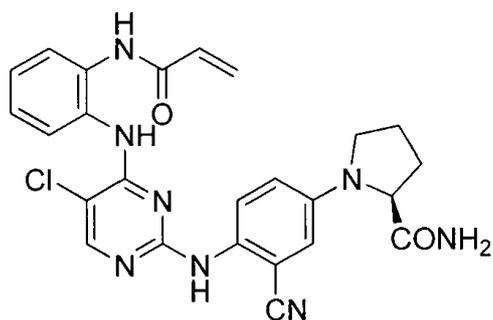
I-174



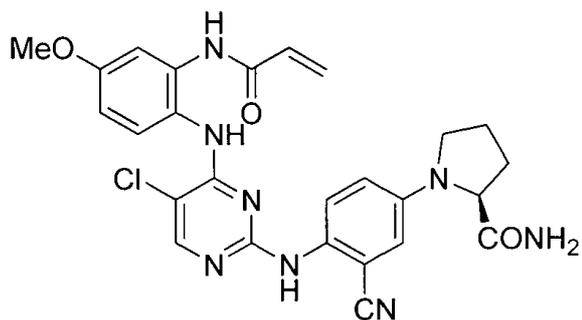
I-175



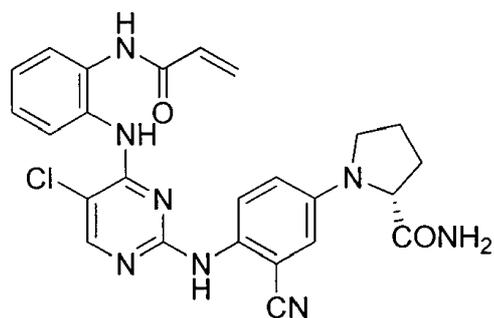
I-176



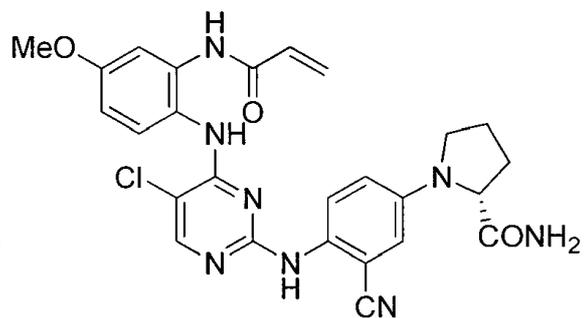
I-177



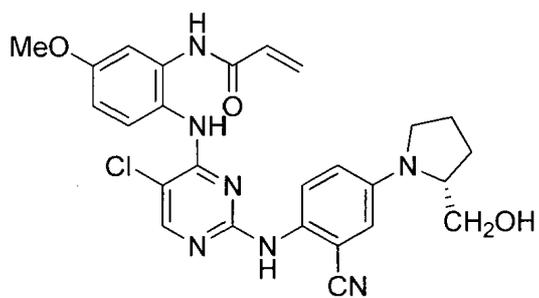
I-178



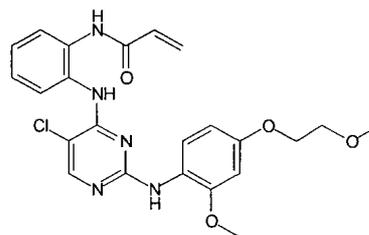
I-179



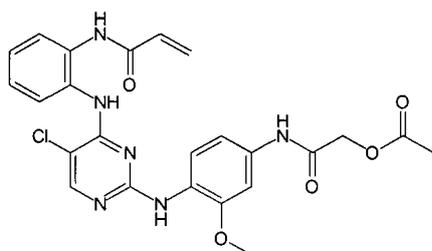
I-180



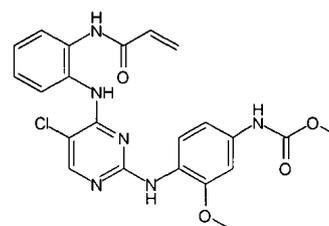
I-181



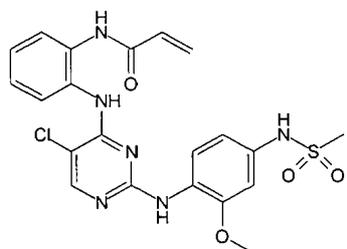
I-182



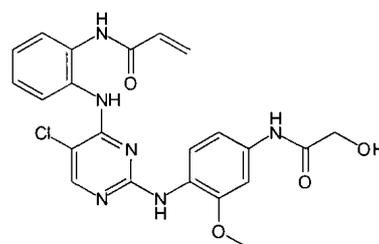
I-183



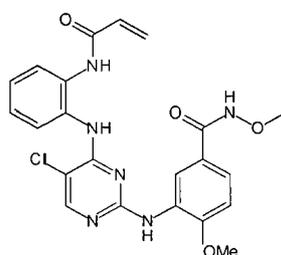
I-184



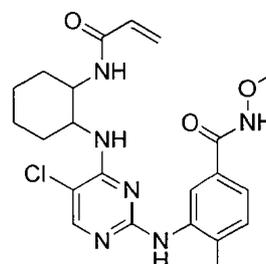
I-185



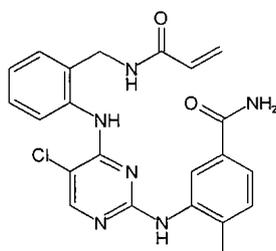
I-186



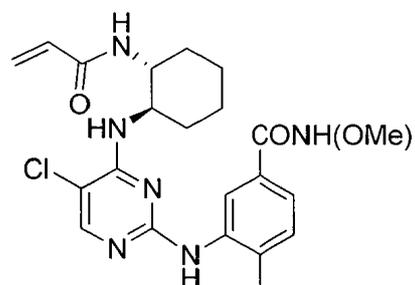
I-187



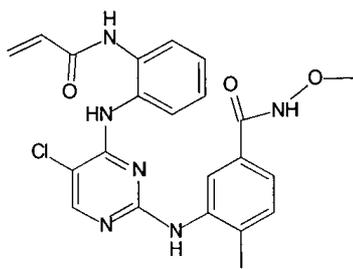
I-188



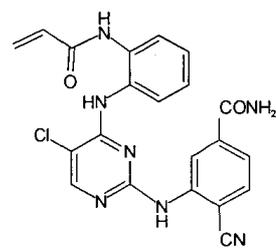
I-189



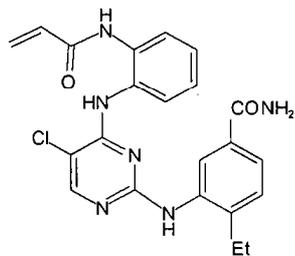
I-190



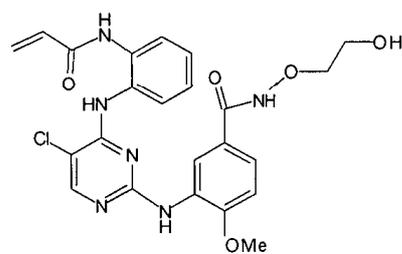
I-191



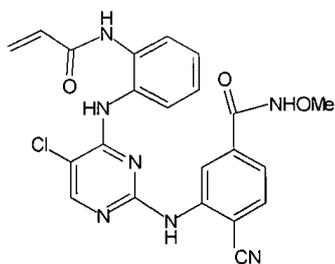
I-192



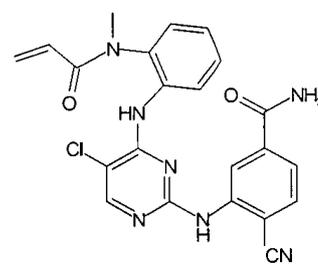
I-193



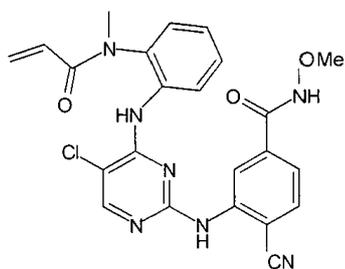
I-194



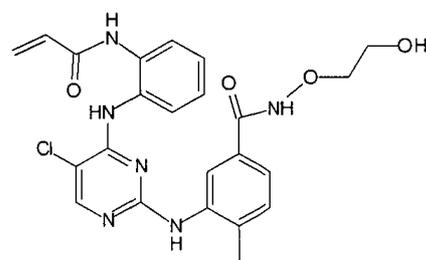
I-195



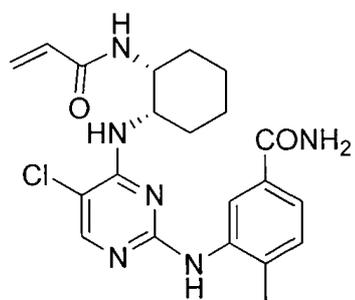
I-196



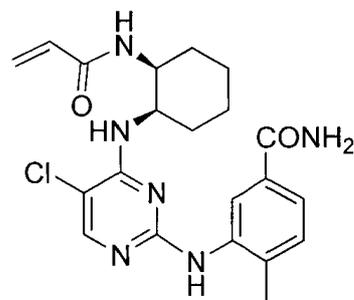
I-197



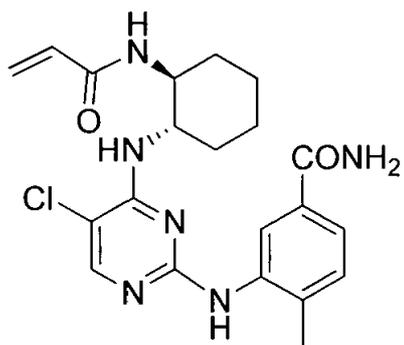
I-198



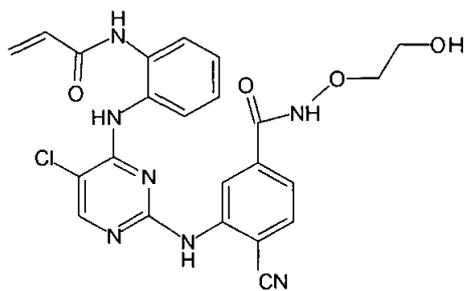
I-199



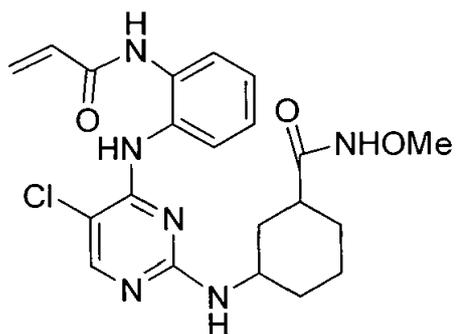
I-200



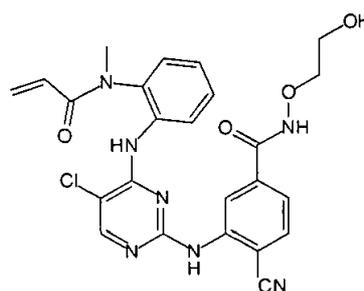
I-201



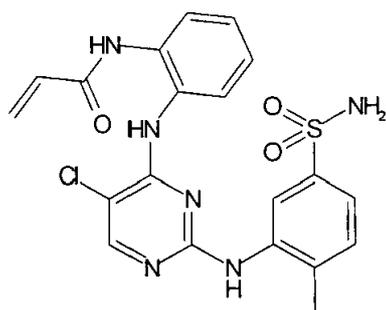
I-202



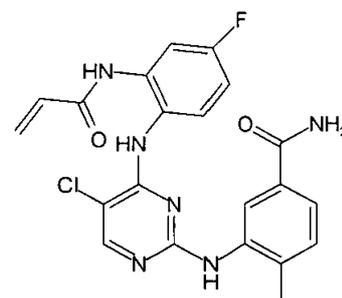
I-203



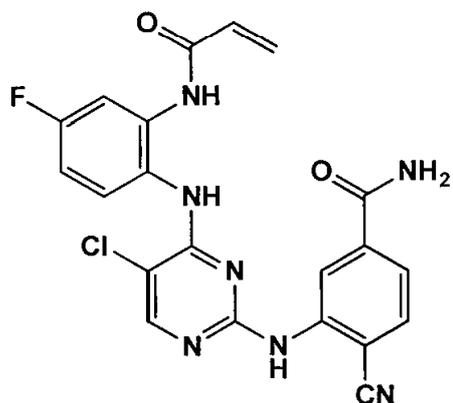
I-204



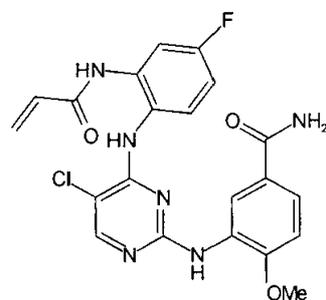
I-205



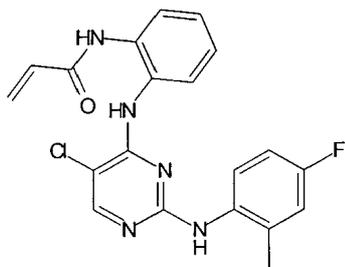
I-206



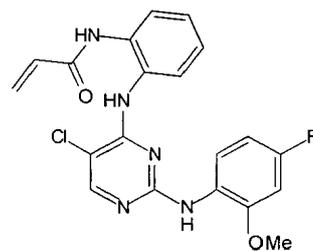
I-207



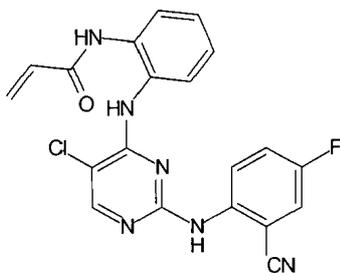
I-208



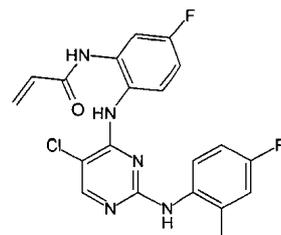
I-209



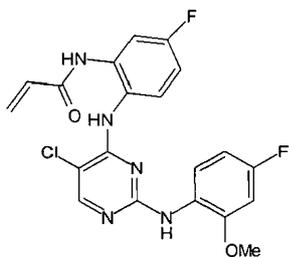
I-210



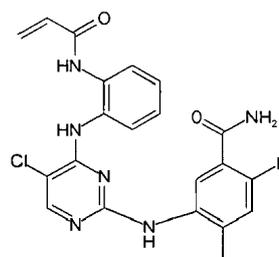
I-211



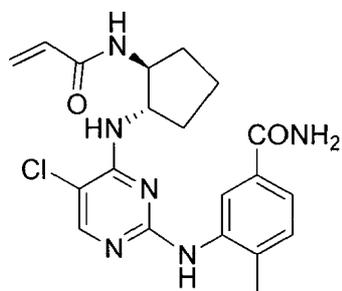
I-212



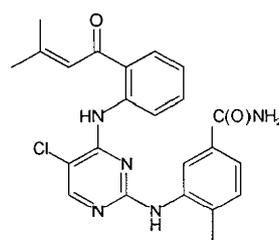
I-213



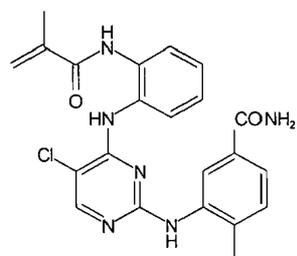
I-214



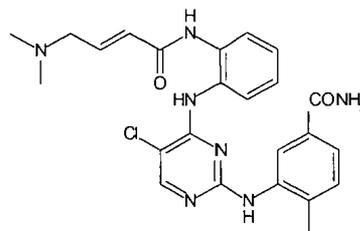
I-215



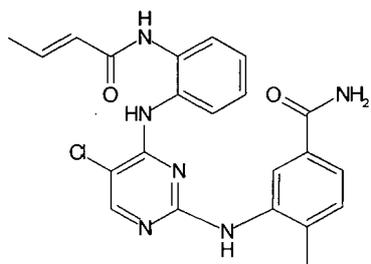
I-216



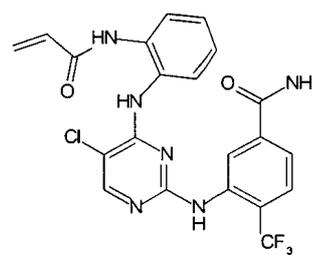
I-217



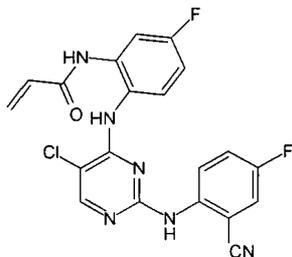
I-218



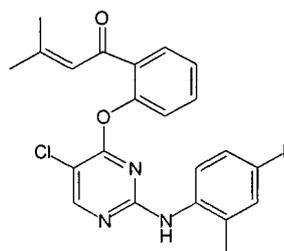
I-219



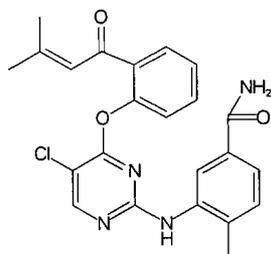
I-220



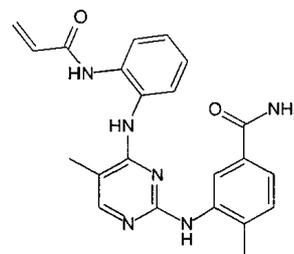
I-221



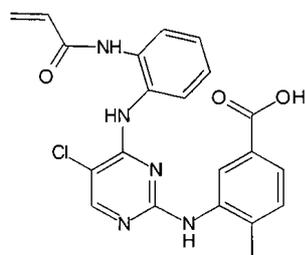
I-222



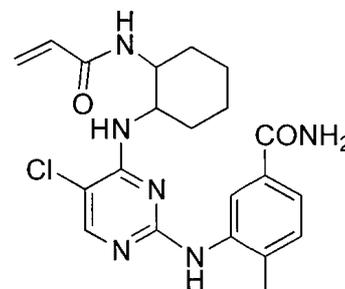
I-223



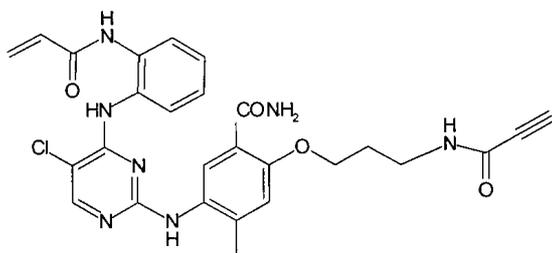
I-224



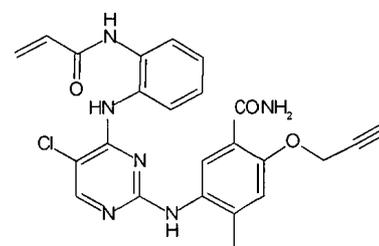
I-225



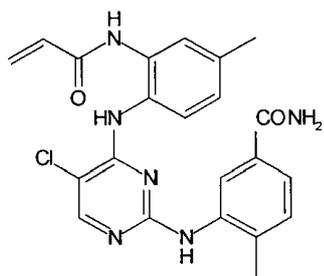
I-226



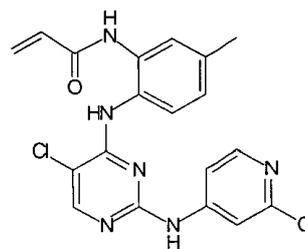
I-227



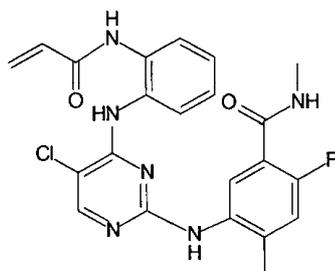
I-228



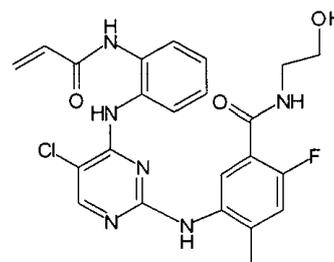
I-229



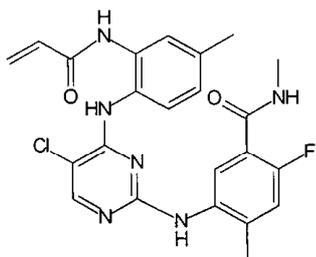
I-230



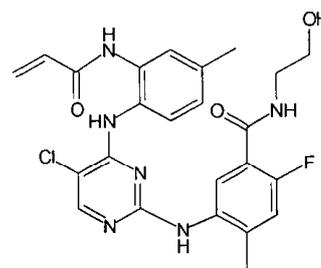
I-231



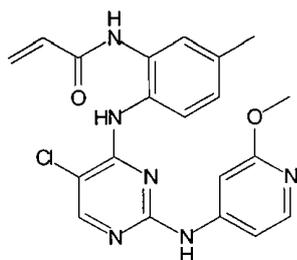
I-232



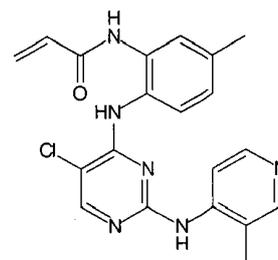
I-233



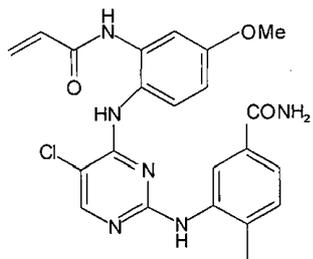
I-234



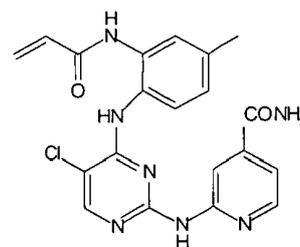
I-235



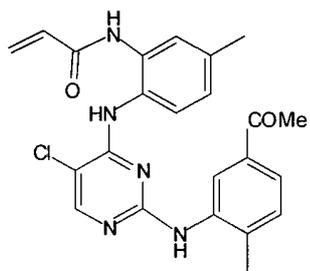
I-236



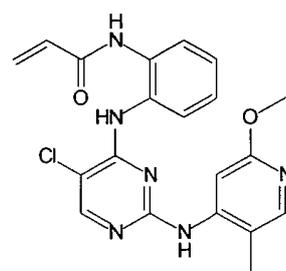
I-237



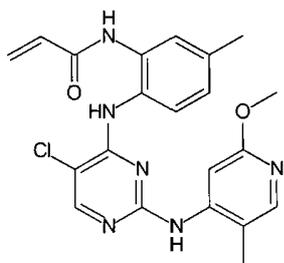
I-238



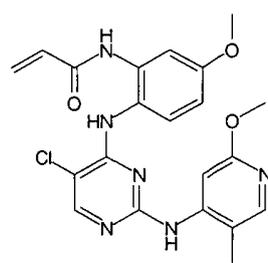
I-239



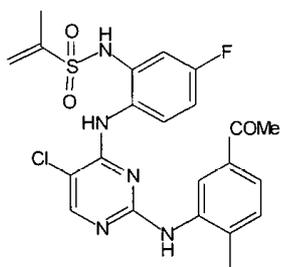
I-240



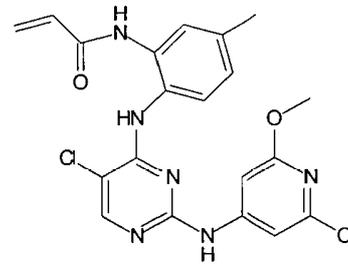
I-241



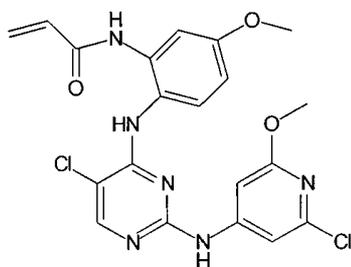
I-242



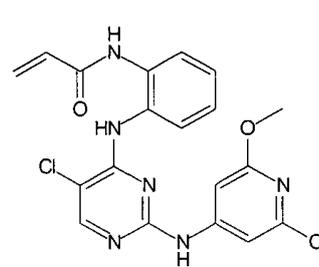
I-243



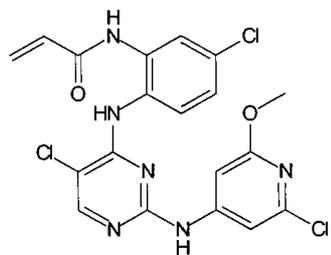
I-244



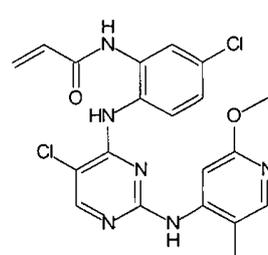
I-245



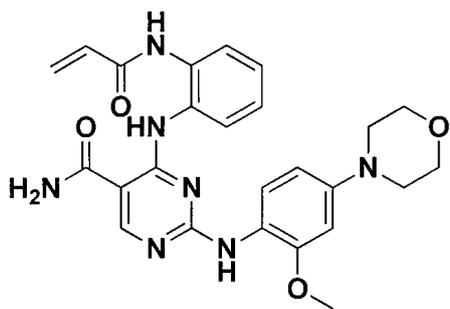
I-246



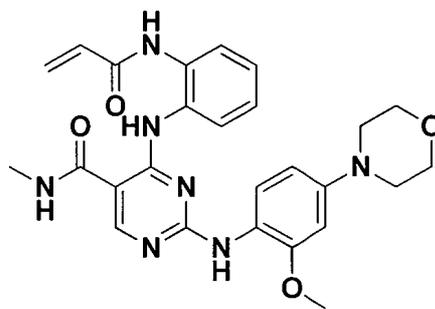
I-247



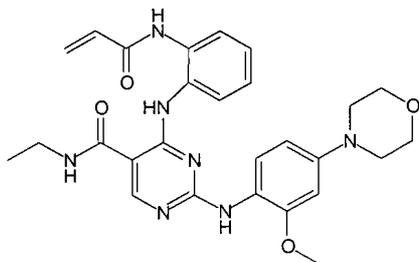
I-248



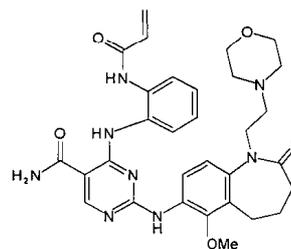
I-249



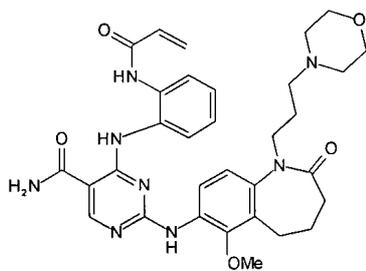
I-250



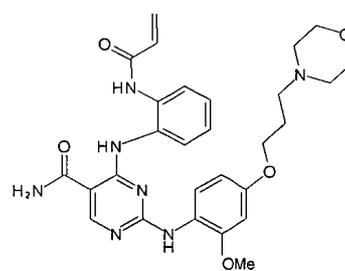
I-251



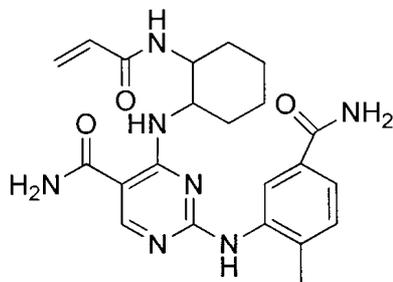
I-252



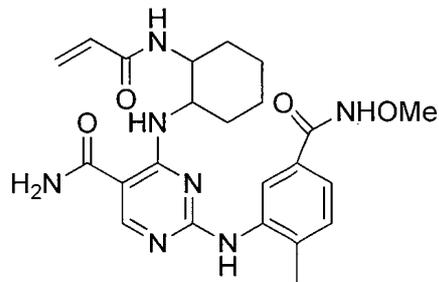
I-253



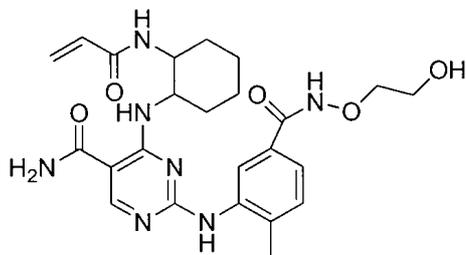
I-254



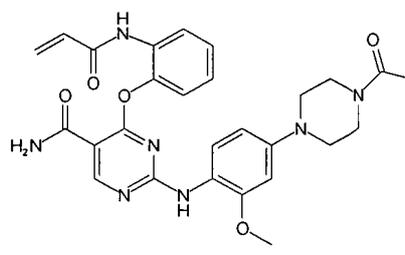
I-255



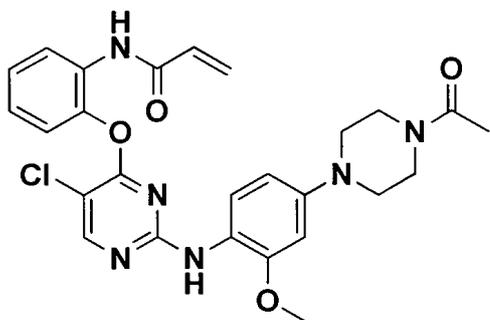
I-256



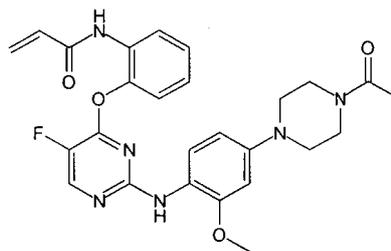
I-257



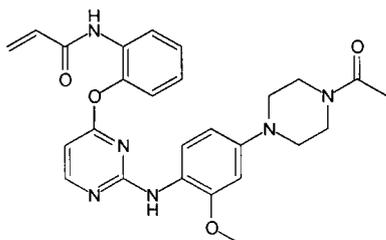
I-258



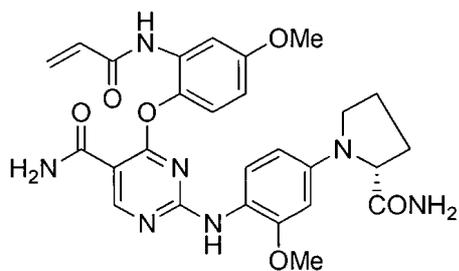
I-259



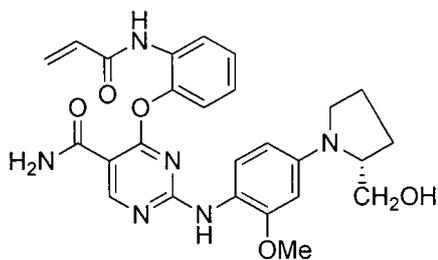
I-260



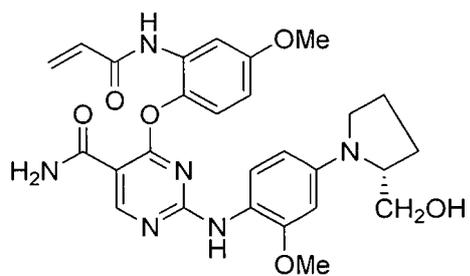
I-261



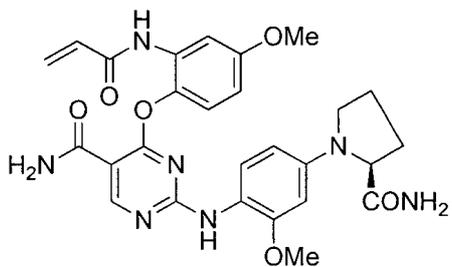
I-262



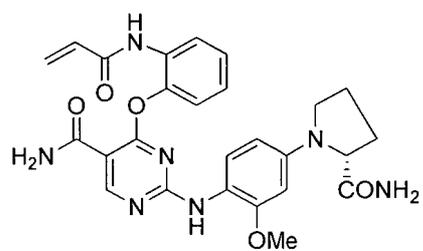
I-263



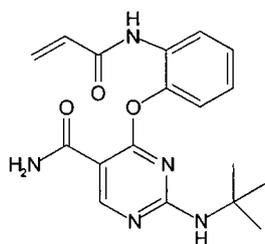
I-264



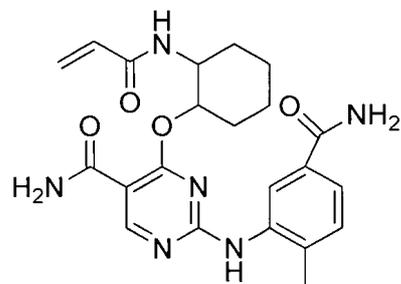
I-265



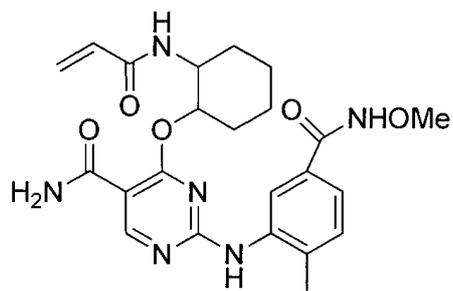
I-266



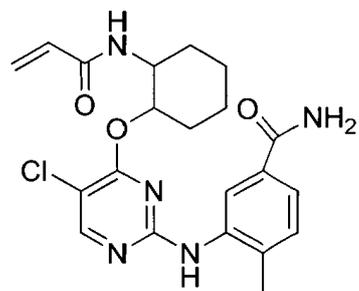
I-267



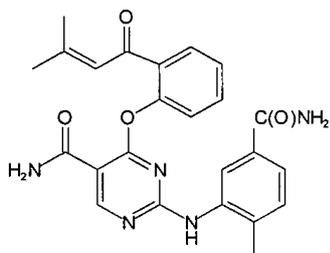
I-268



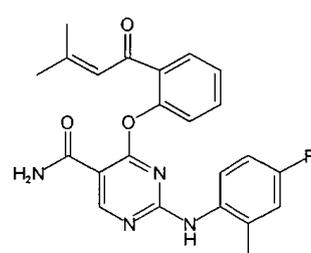
I-269



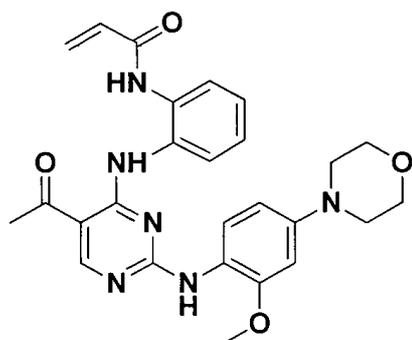
I-270



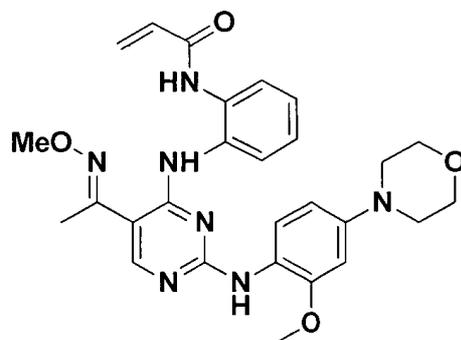
I-271



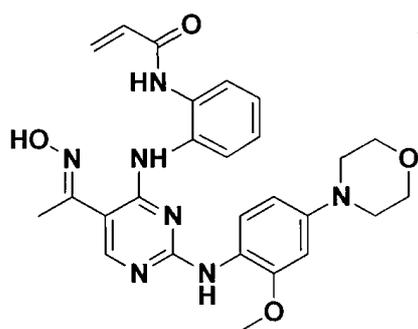
I-272



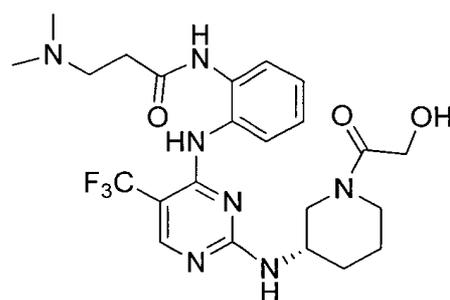
I-273



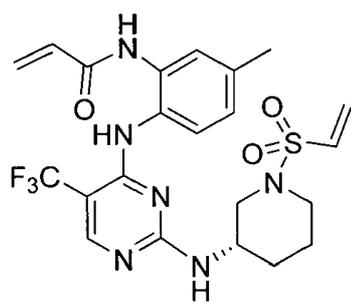
I-274



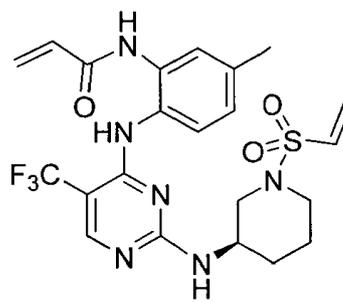
I-275



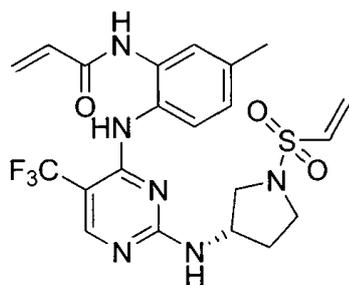
I-276



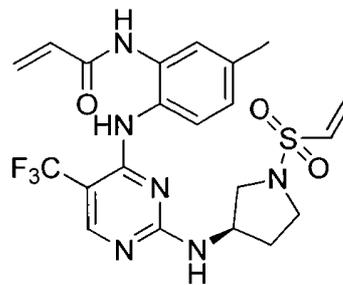
I-277



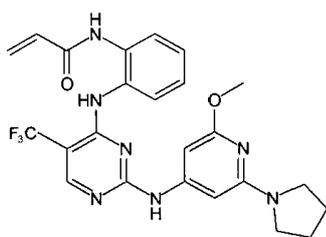
I-278



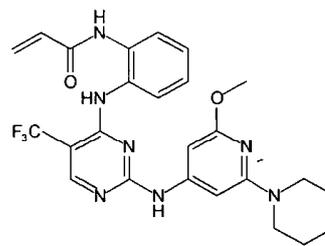
I-279



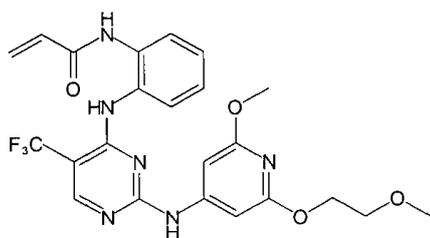
I-280



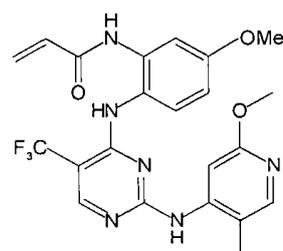
I-281



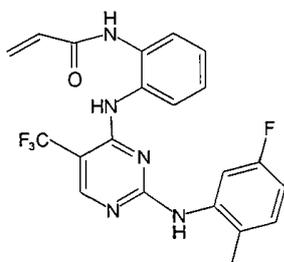
I-282



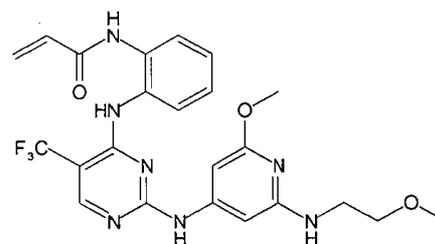
I-283



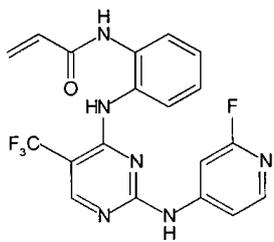
I-284



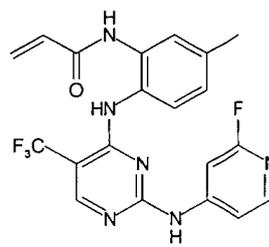
I-285



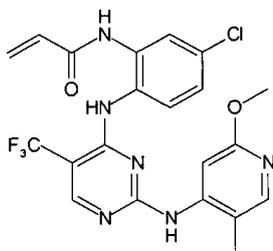
I-286



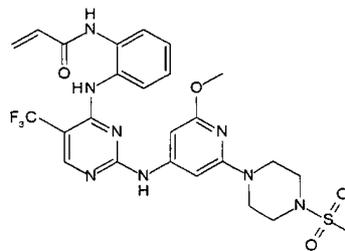
I-287



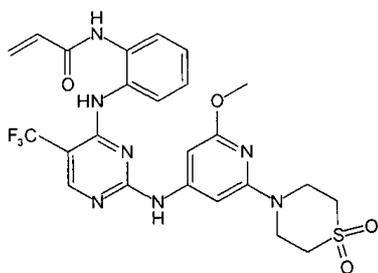
I-288



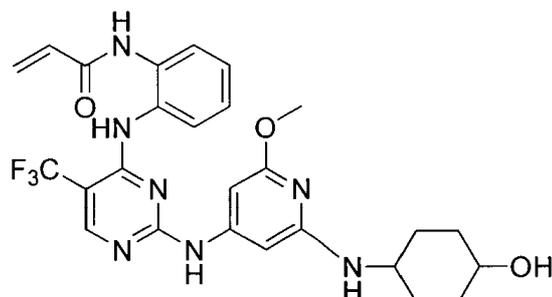
I-289



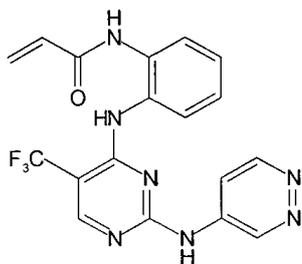
I-290



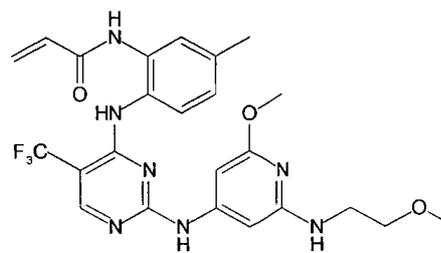
I-291



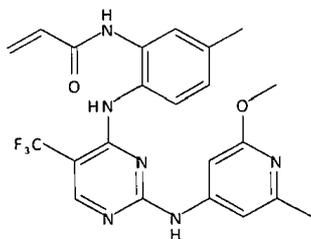
I-292



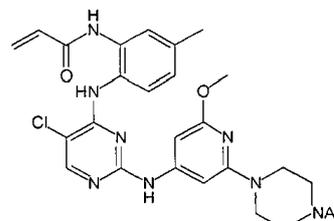
I-293



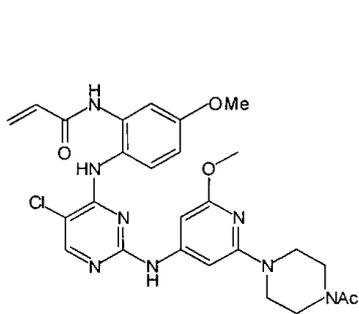
I-294



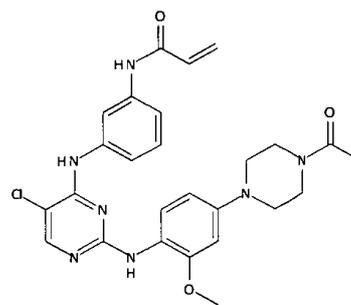
I-295



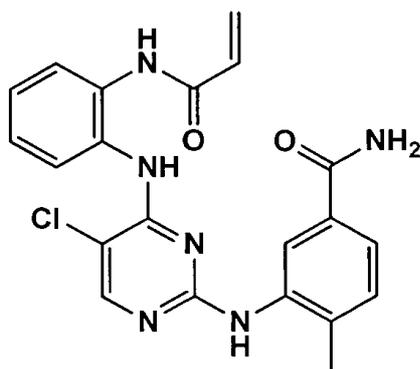
I-296



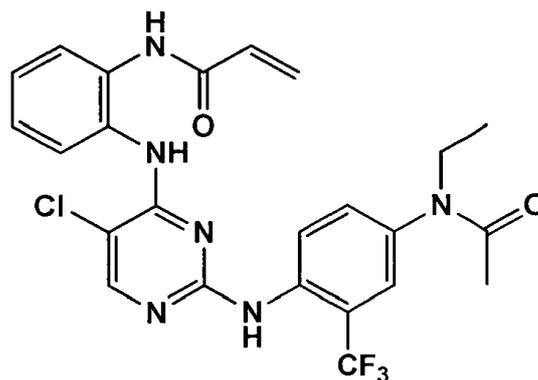
I-297



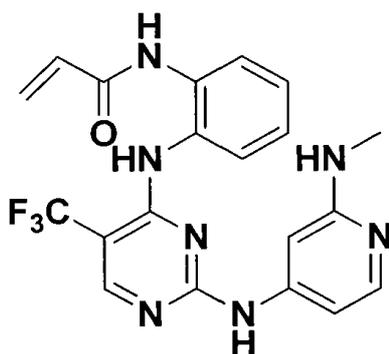
I-298



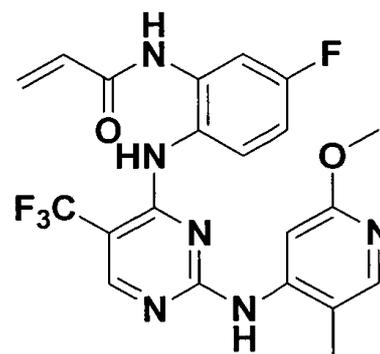
I-319



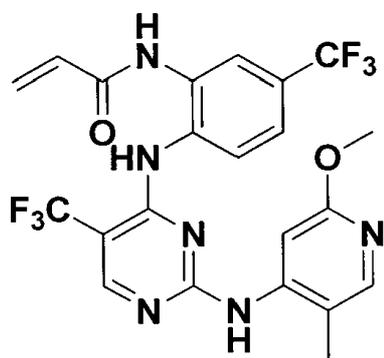
I-320



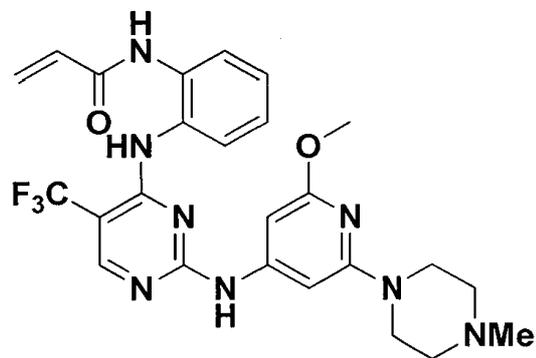
I-321



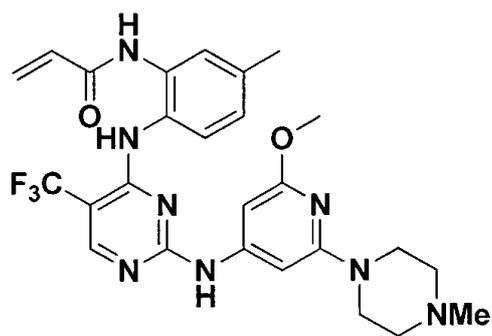
I-322



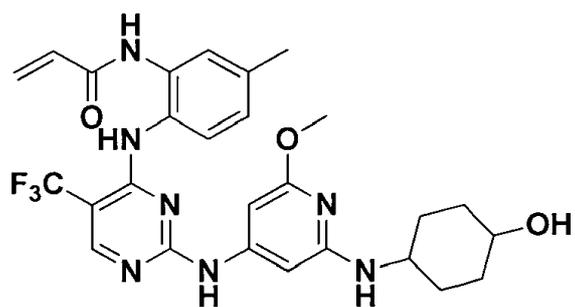
I-323



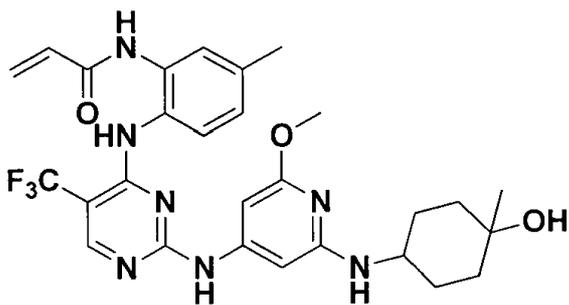
I-324



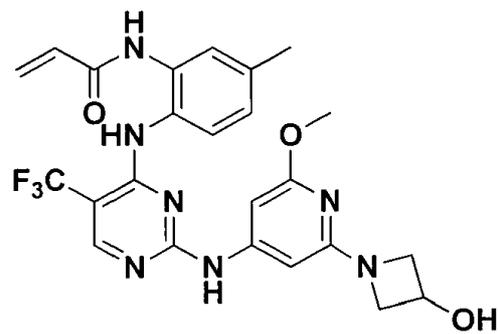
I-325



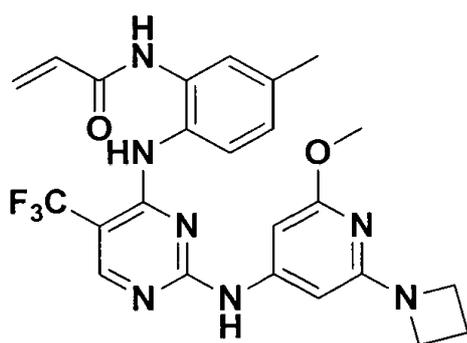
I-326



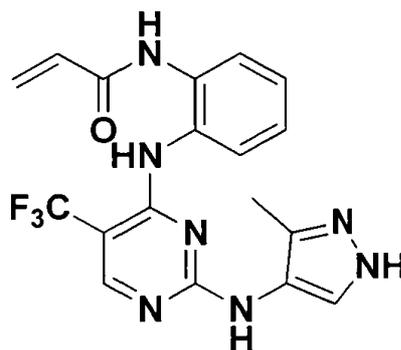
I-327



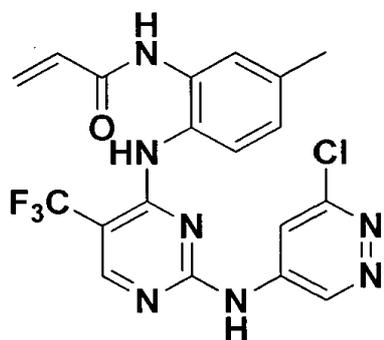
I-328



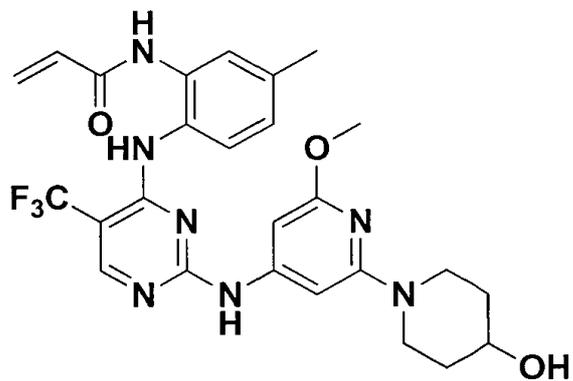
I-329



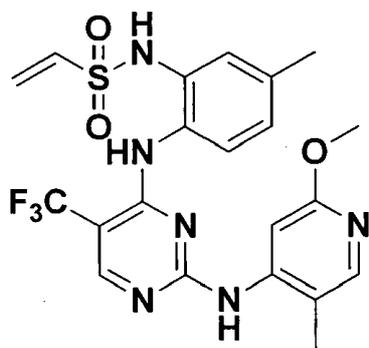
I-330



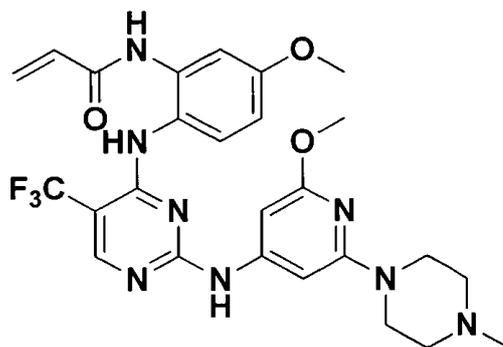
I-331



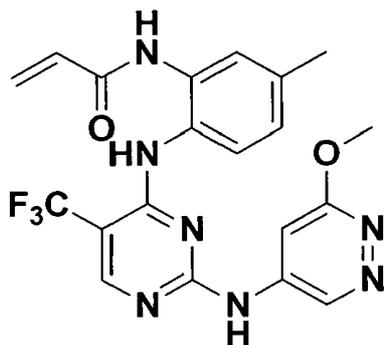
I-332



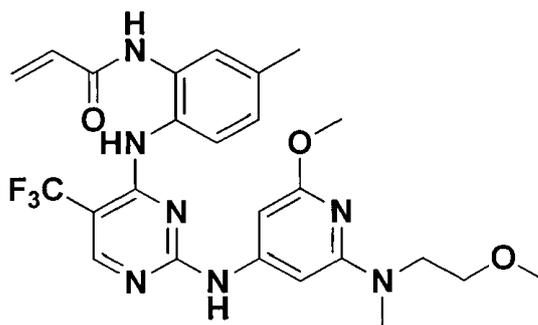
I-333



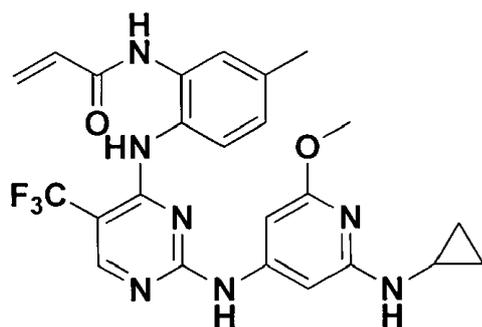
I-334



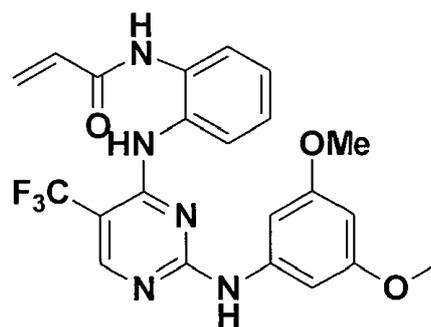
I-335



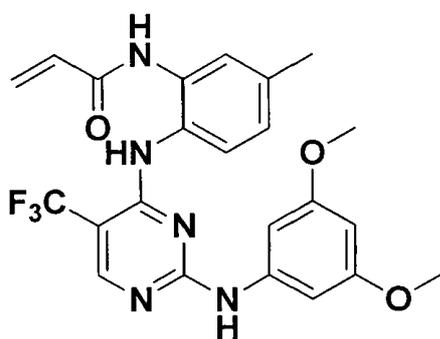
I-336



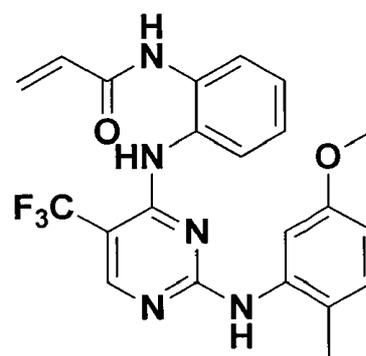
I-337



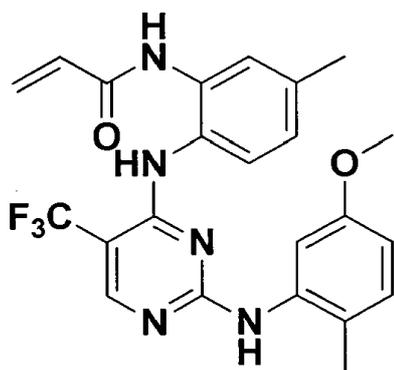
I-338



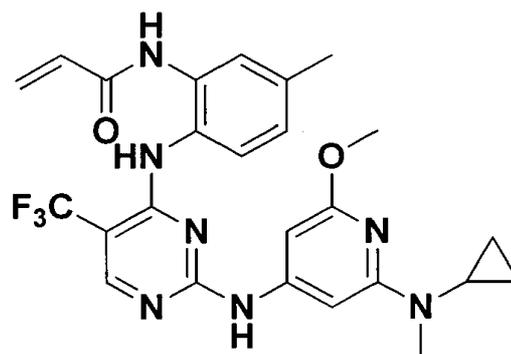
I-339



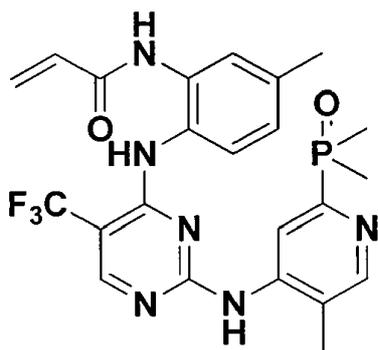
I-340



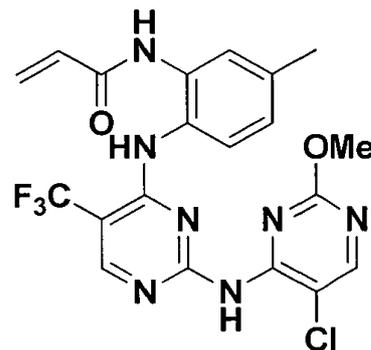
I-341



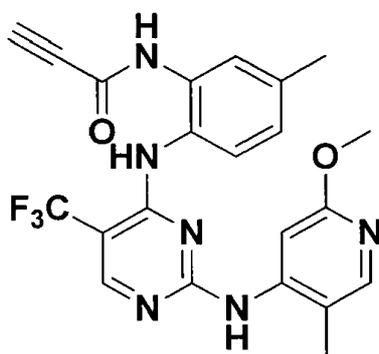
I-342



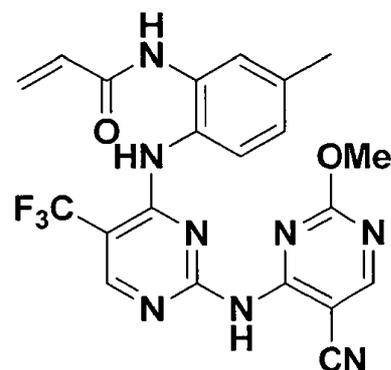
I-343



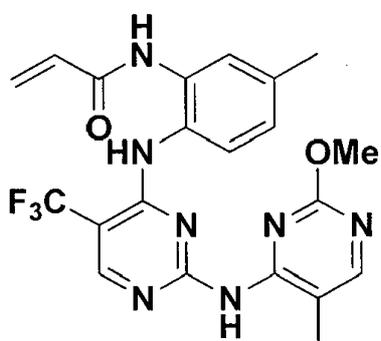
I-344



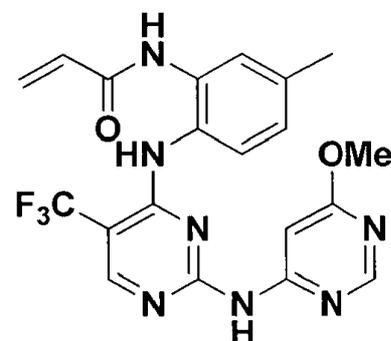
I-345



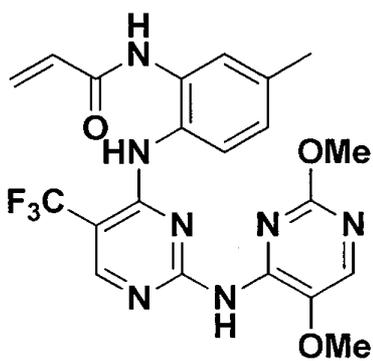
I-346



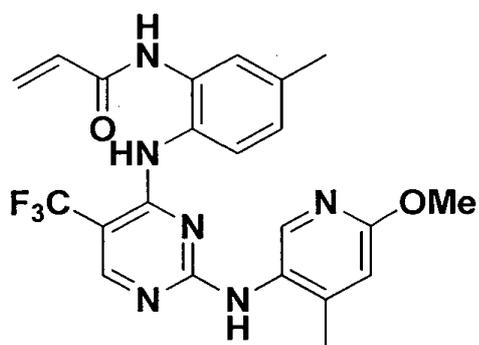
I-347



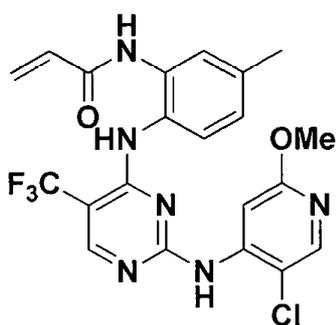
I-348



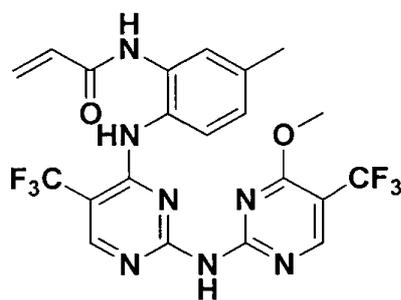
I-349



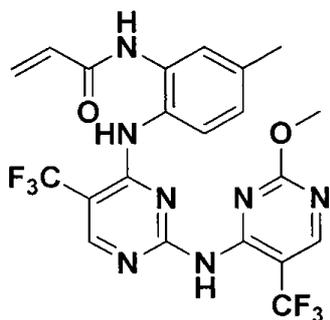
I-350



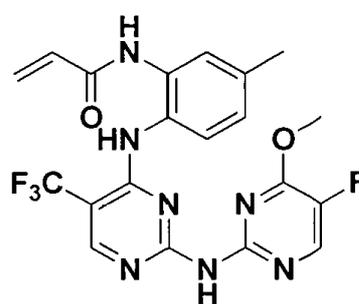
I-351



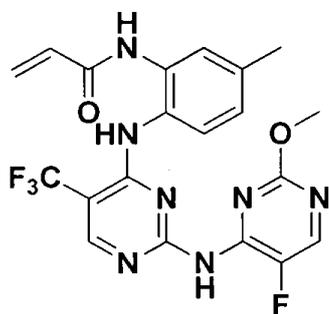
I-354



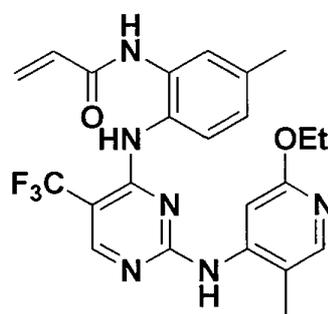
I-355



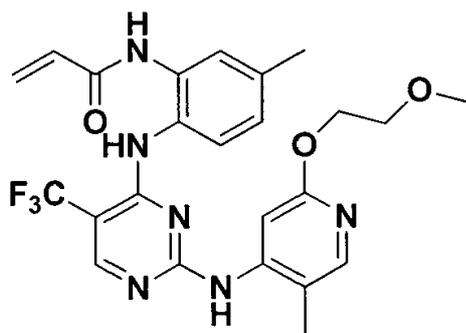
I-356



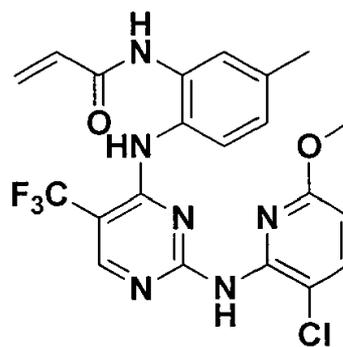
I-357



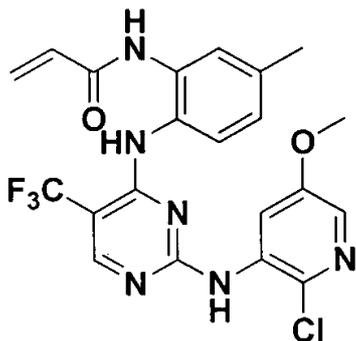
I-358



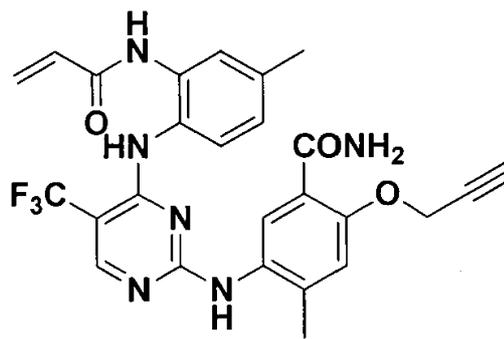
I-359



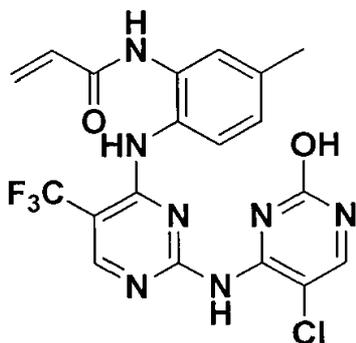
I-360



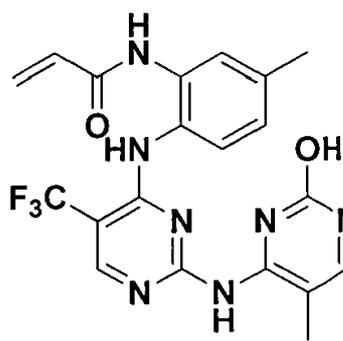
I-361



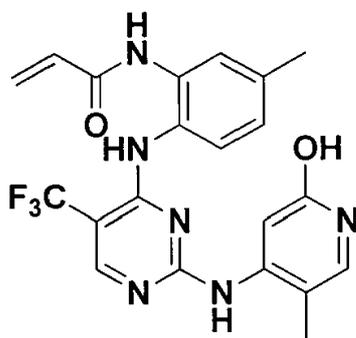
I-362



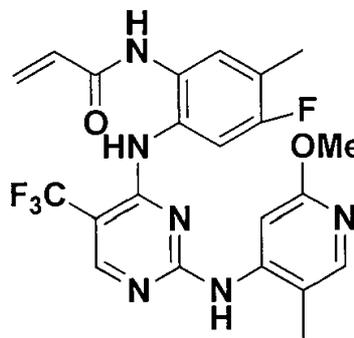
I-363



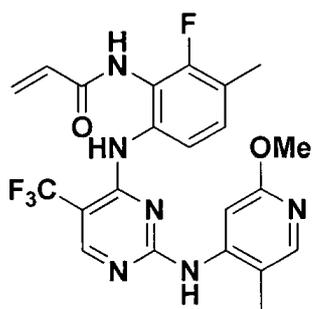
I-364



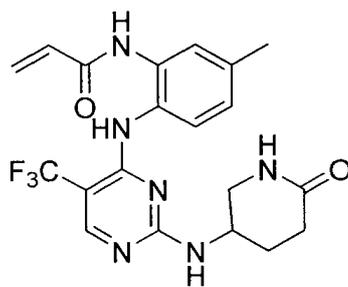
I-365



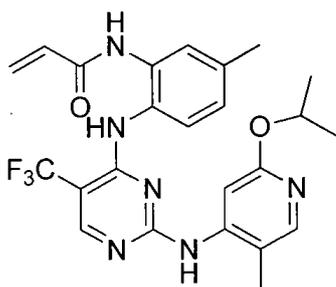
I-366



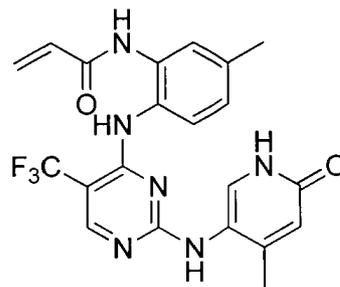
I-367



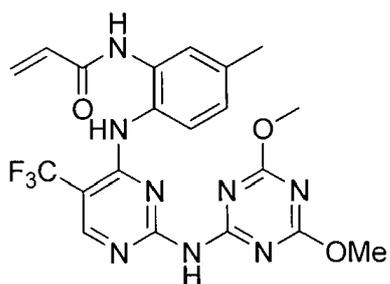
I-368



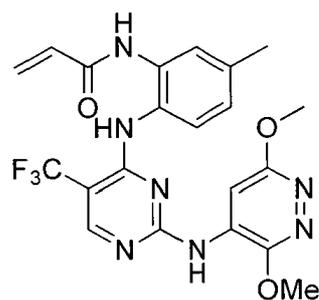
I-369



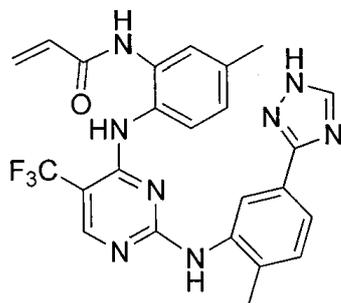
I-370



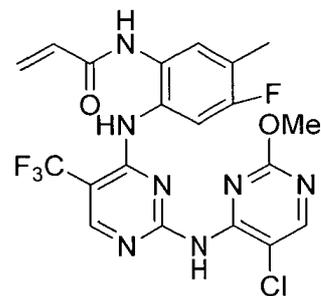
I-371



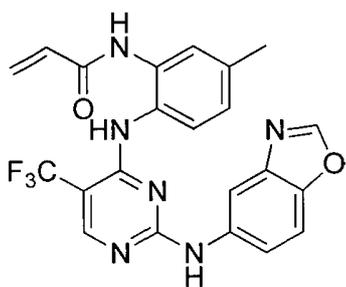
I-372



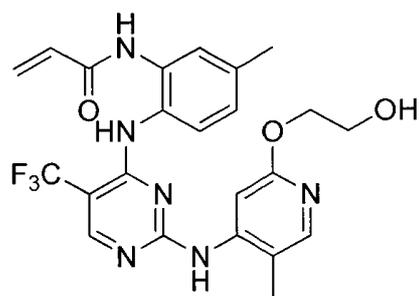
I-373



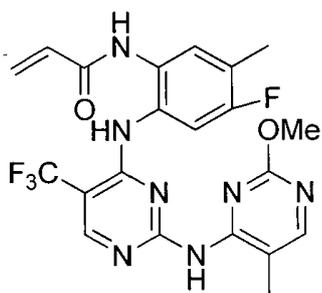
I-374



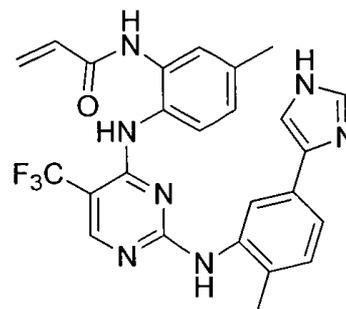
I-375



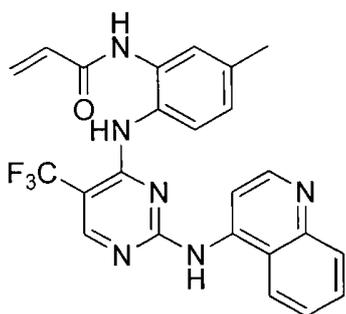
I-376



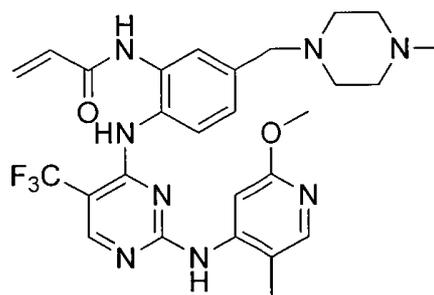
I-377



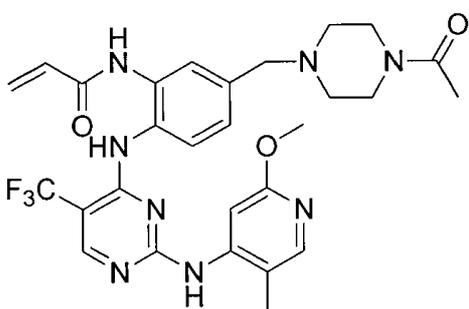
I-378



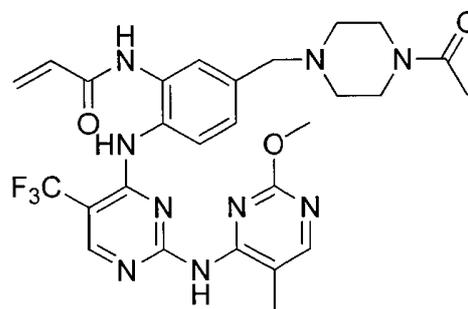
I-379



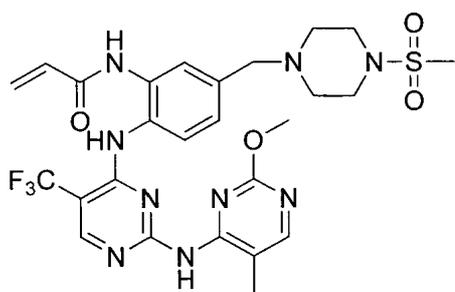
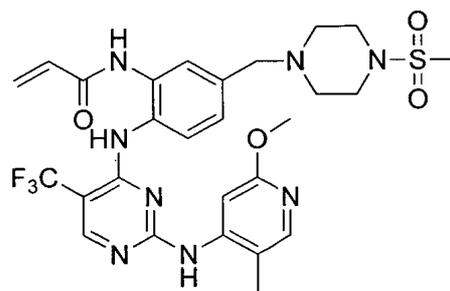
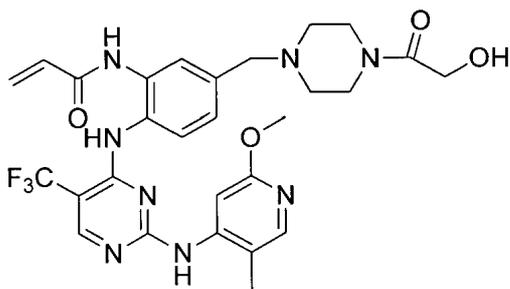
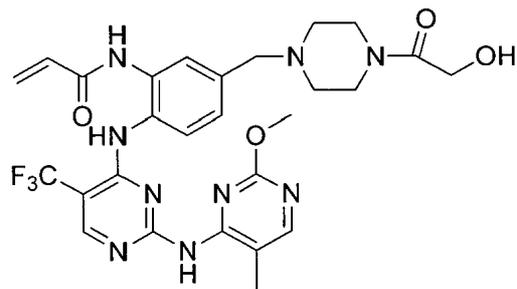
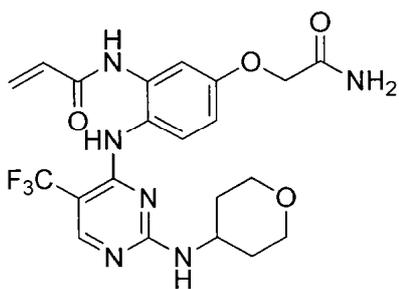
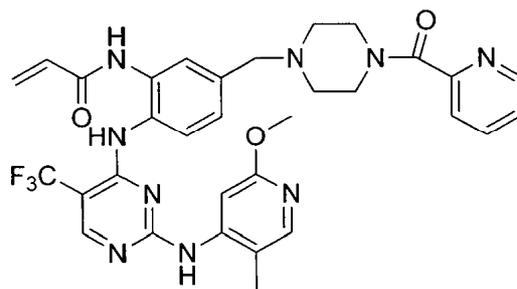
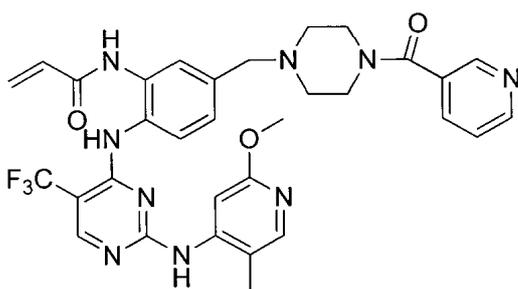
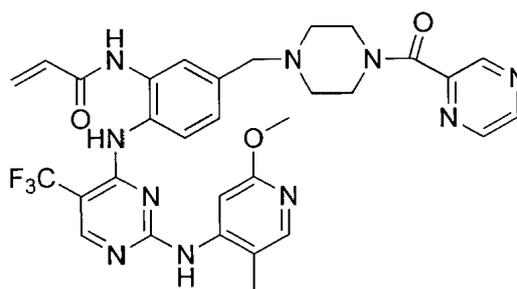
I-380

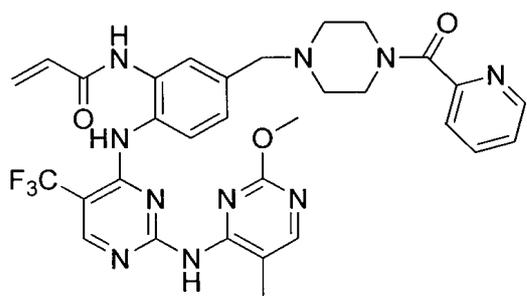


I-381

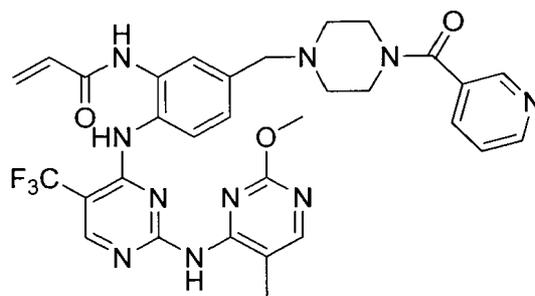


I-382

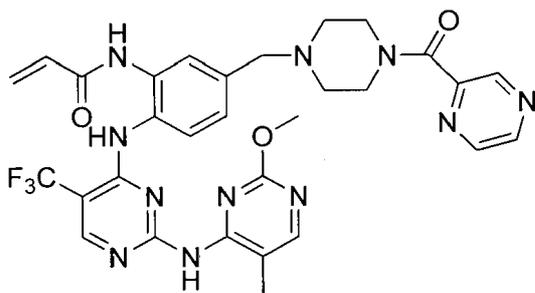
**I-383****I-384****I-385****I-386****I-387****I-388****I-389****I-390**



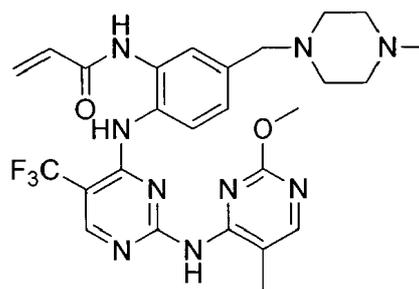
I-391



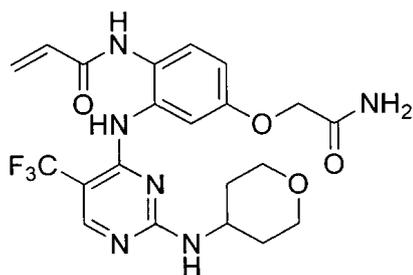
I-392



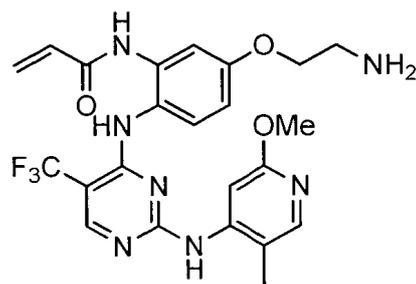
I-393



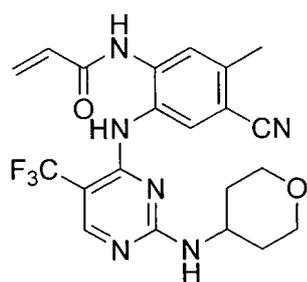
I-394



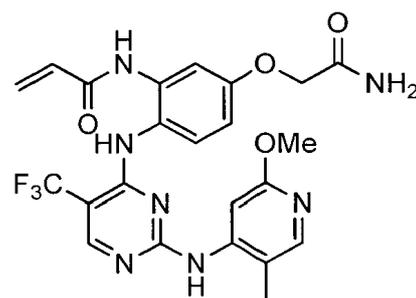
I-395



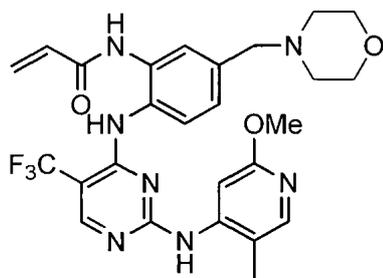
I-396



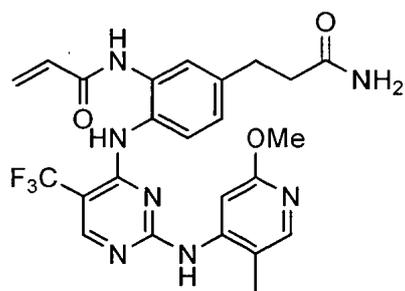
I-397



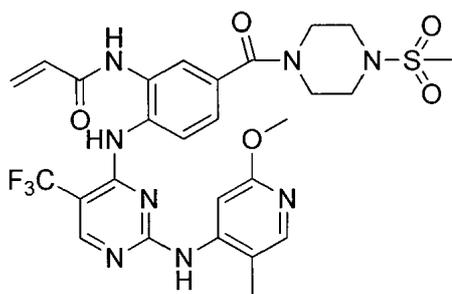
I-398



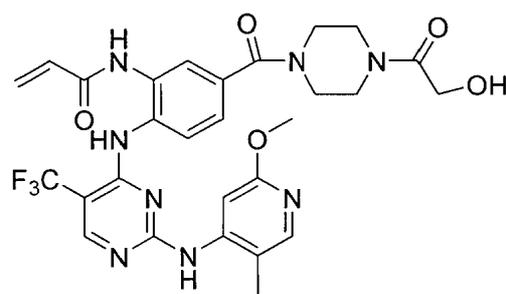
I-399



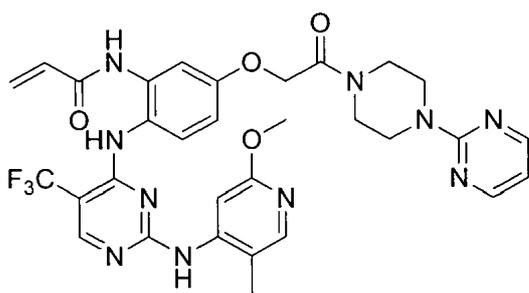
I-400



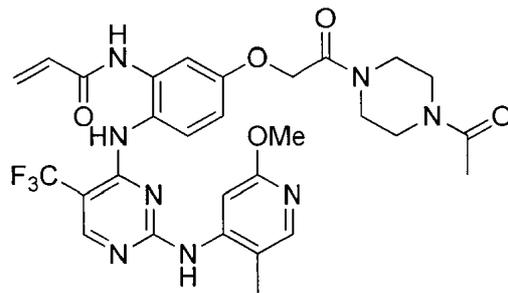
I-401



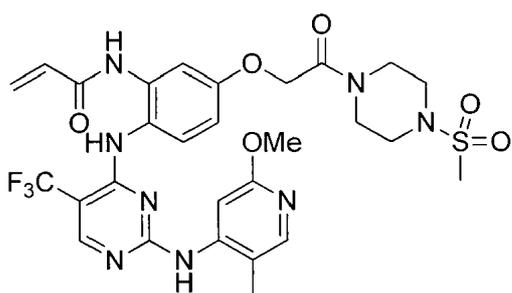
I-402



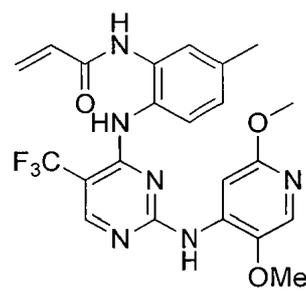
I-403



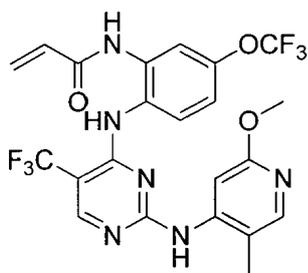
I-404



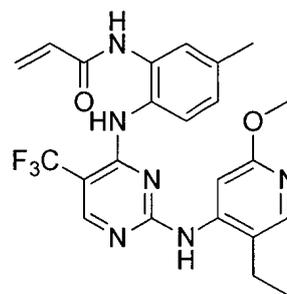
I-405



I-406

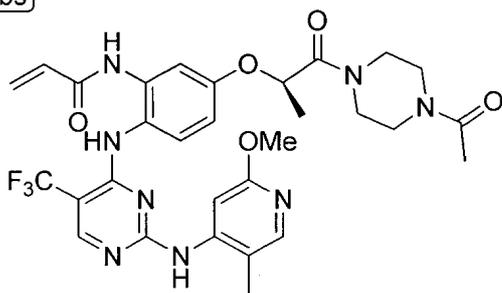


I-407



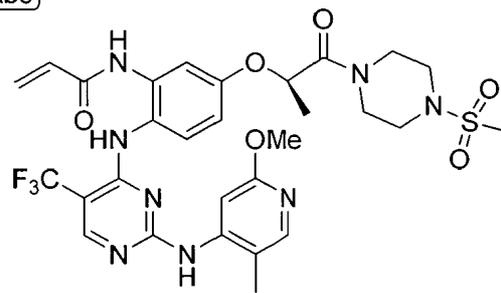
I-408

Abs

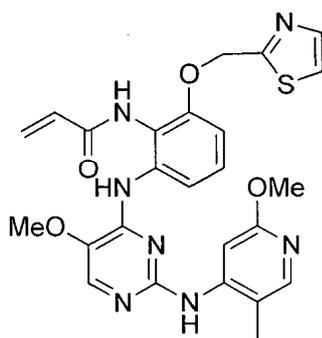


I-409

Abs

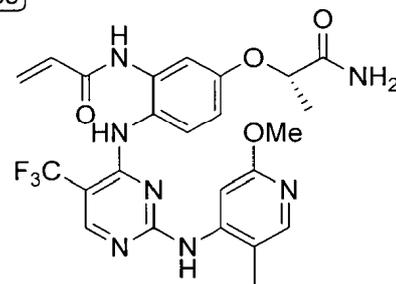


I-410



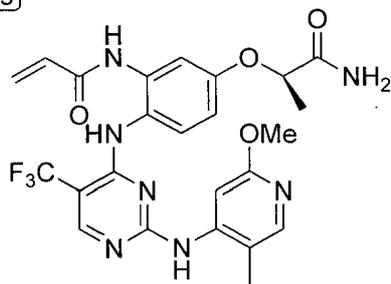
I-411

Abs

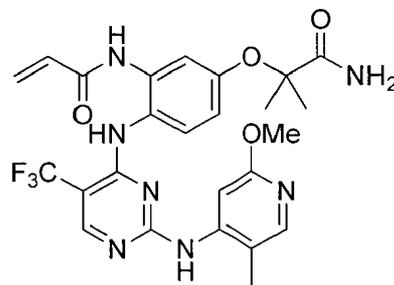


I-412

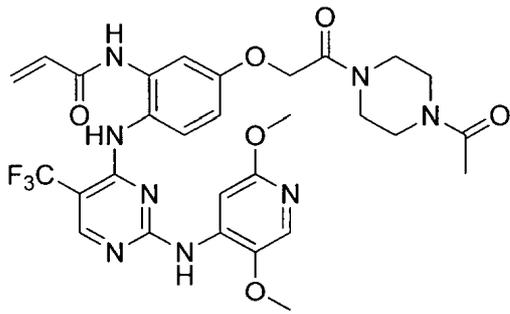
Abs



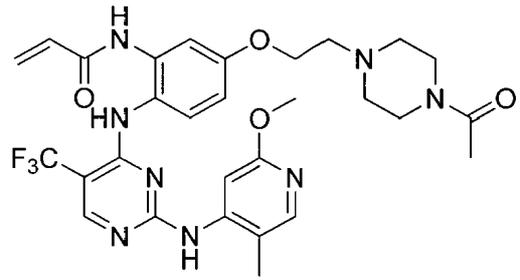
I-413



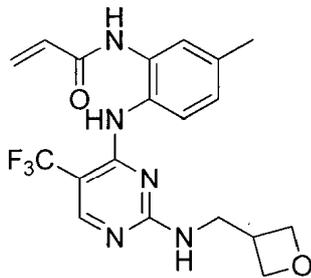
I-414



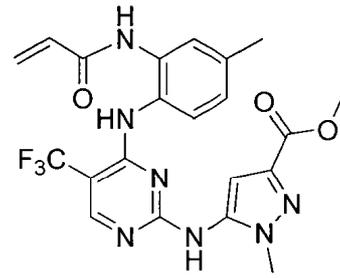
I-415



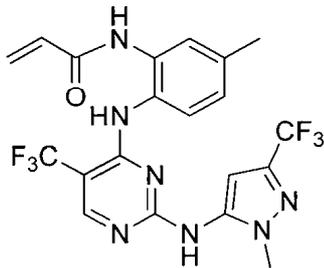
I-416



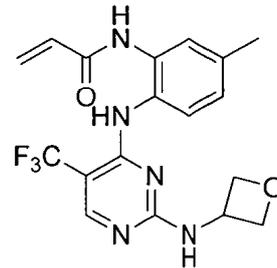
I-417



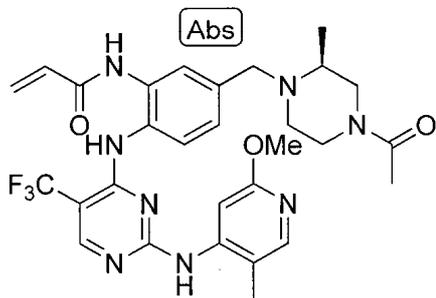
I-418



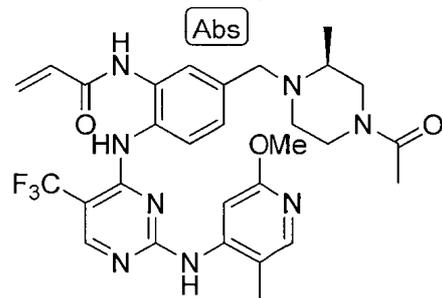
I-419



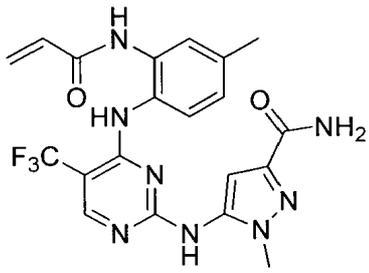
I-420



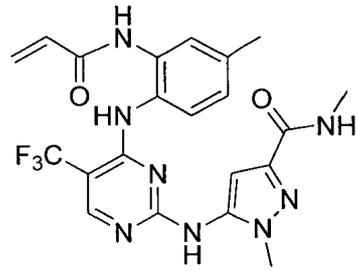
I-421



I-422

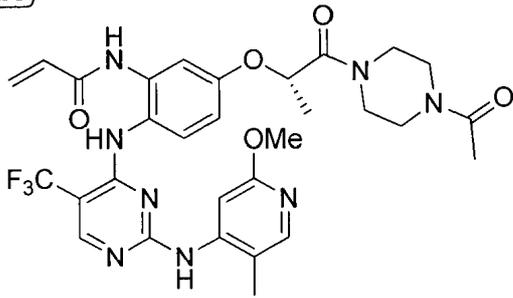


I-423



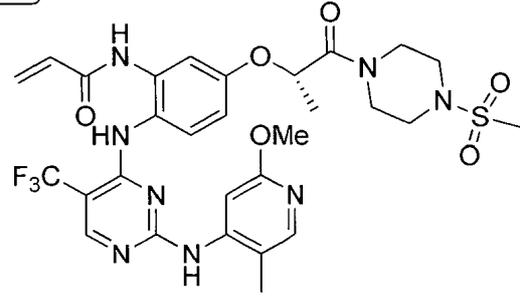
I-424

Abs

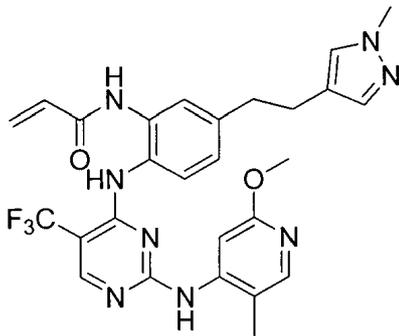


I-425

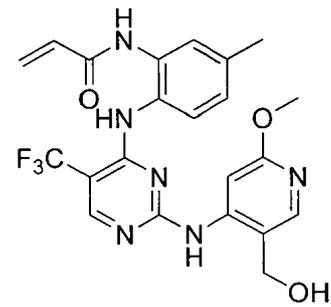
Abs



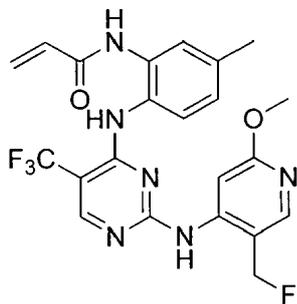
I-426



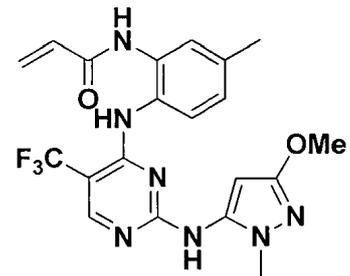
I-427



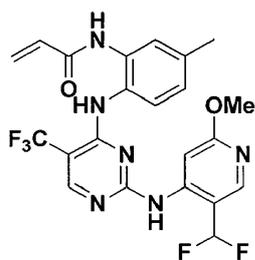
I-428



I-429



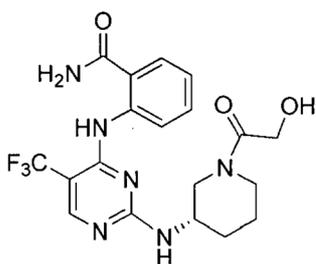
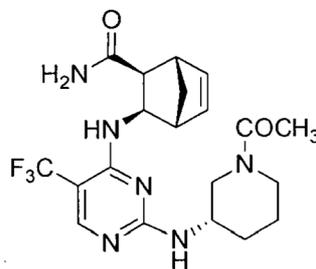
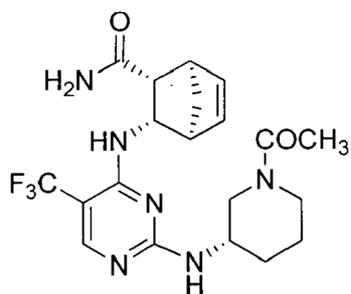
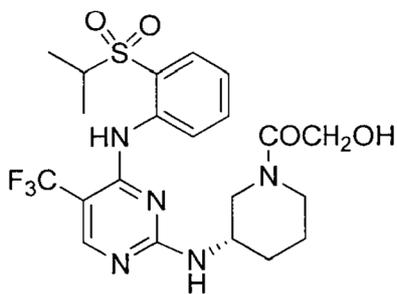
I-430

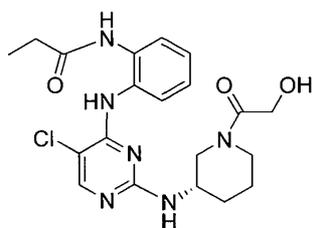
**I-431**

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto expuesto en la tabla 3 anterior, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (los compuestos que no son como se definen en las reivindicaciones se proporcionan como ejemplos de referencia).

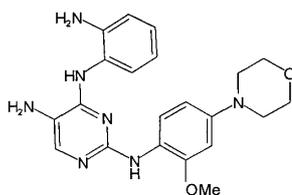
- 5 Otros compuestos contemplados por la invención se seleccionan de los representados en la tabla 4, a continuación (los compuestos que no son como se definen en las reivindicaciones se proporcionan como ejemplos de referencia):

Tabla 4: Compuestos de ejemplo adicionales

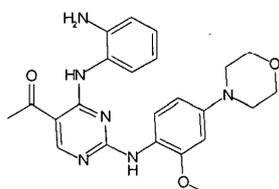
**I-307****I-308****I-309****I-310**



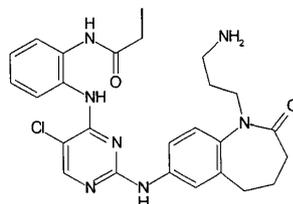
I-311



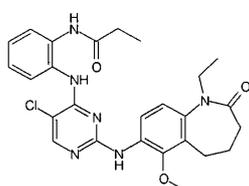
I-312



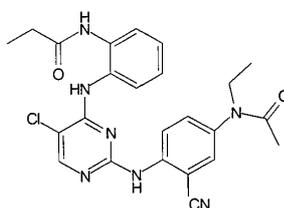
I-313



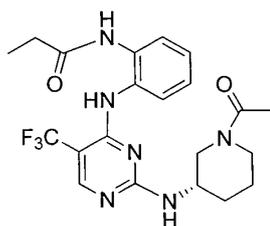
I-314



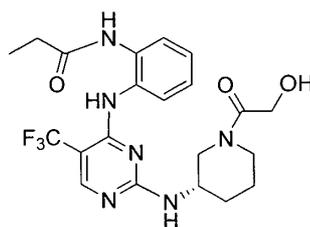
I-315



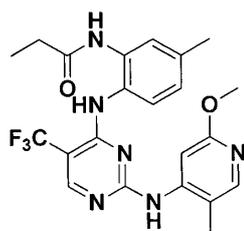
I-316



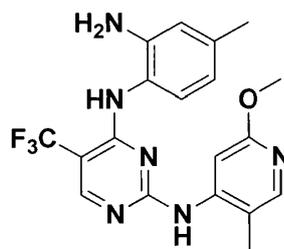
I-317



I-318



I-352



I-353

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden conjugar con moléculas biológicas tales como anticuerpos u otros vehículos biológicos. En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un conjugado que comprende una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2 que tienen un resto de cisteína, Cys183 (ERK1) y/o Cys166 (ERK2), en donde la Cys183 y/o Cys166 se une de forma covalente e irreversible a un inhibidor, de modo que se mantiene la inhibición de la quinasa. La Cys166 de ERK2 es el mismo aminoácido en posición que la Cys183 de ERK1. Por lo tanto, la descripción siguiente en relación con la Cys183 de ERK1 también se aplica a la Cys166 de ERK2 (y viceversa).

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un conjugado de fórmula A:

10 Cys183-modificador-resto inhibidor A

en donde:

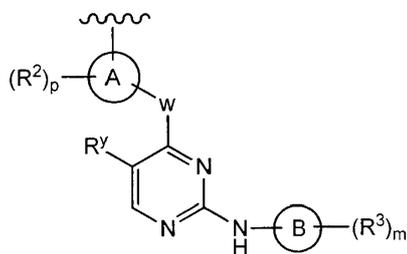
la Cys183 es Cys183 de ERK1;

el modificador es un grupo bivalente que resulta de la formación de enlace covalente de un grupo funcional de sitio activo con la Cys183 de la quinasa ERK1;

el grupo funcional de sitio activo es un grupo funcional capaz de unión covalente con la Cys183; y

- 5 el resto inhibidor es un resto que se une en el sitio de unión de ATP de la quinasa ERK1.

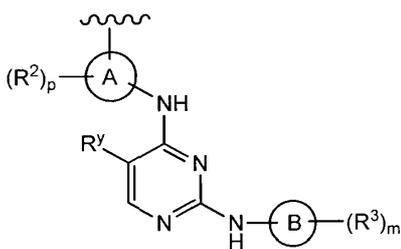
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula **I-i**:



I-i

- 10 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido W; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^y, W, m y p, de la fórmula **I-i** es como se define para la fórmula **I** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento. En algunas realizaciones, cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^y, W, m y p, de la fórmula **I-i** es como se define para la fórmula **I'** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

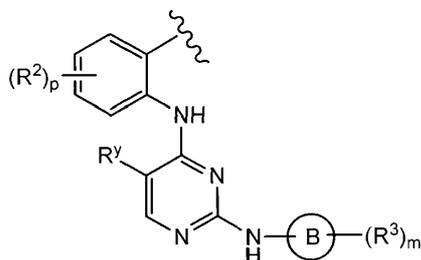
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula **I-a-i**:



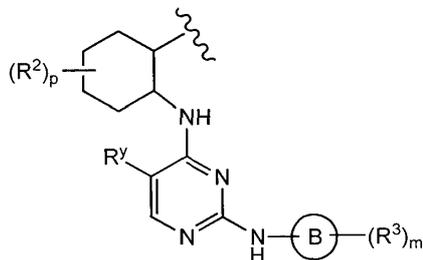
I-a-i

- 15 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^y, m y p, de la fórmula **I-a-i** es como se define para la fórmula **I-a** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

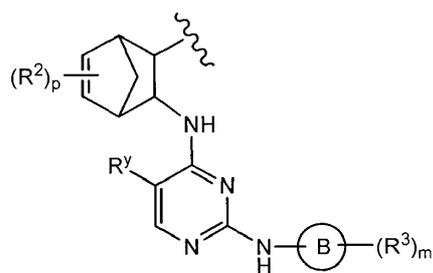
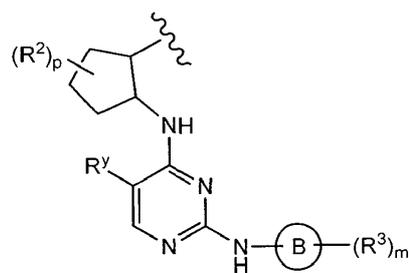
- 20 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es uno cualquiera de las fórmulas **I-b-i**, **I-c-i**, **I-d-i** y **I-e-i**:



I-b-i

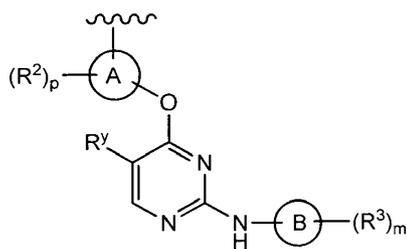


I-c-i

**I-d-i****I-e-i**

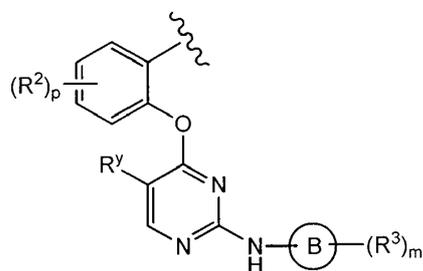
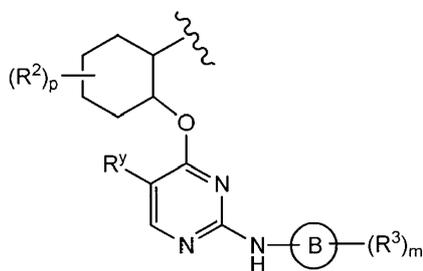
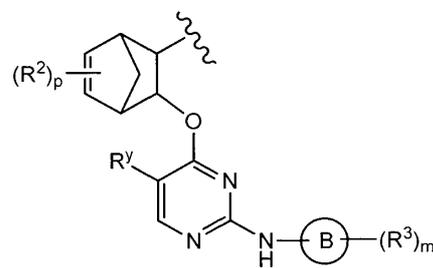
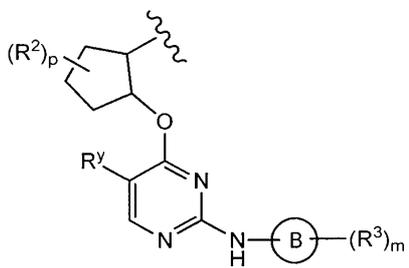
en donde cada enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cada uno del anillo B, R², R³, R^γ, m y p, de las fórmulas **I-b-i**, **I-c-i**, **I-d-i** y **I-e-i** es como se define para las fórmulas **I-b**, **I-c**, **I-d** y **I-e** anteriores y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

- 5 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula **I-f-i**:

**I-f-i**

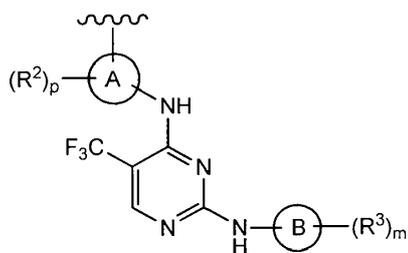
en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^γ, m y p, de la fórmula **I-f-i** es como se define para la fórmula **I-f** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

- 10 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de es una cualquiera de las fórmulas **I-g-i**, **I-h-i**, **I-j-i** y **I-k-i**:

**I-g-i****I-h-i****I-j-i****I-k-i**

- 15 en donde cada enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cada uno del anillo B, R², R³, R^γ, m y p, de fórmulas **I-g-i**, **I-h-i**, **I-j-i** y **I-k-i** es como se define para la fórmulas **I-g**, **I-h**, **I-j** y **I-k** anteriores y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

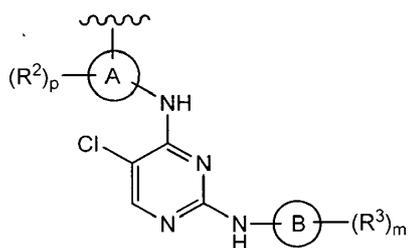
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula **II-i**:



II-i

5 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , m y p, de la fórmula II-i es como se define para la fórmula II anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

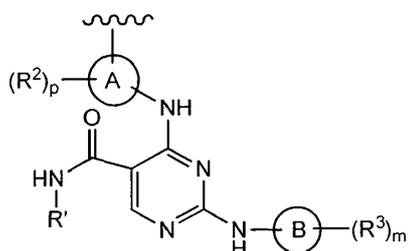
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula III-i:



III-i

10 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , m y p, de la fórmula III-i es como se define para la fórmula III anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

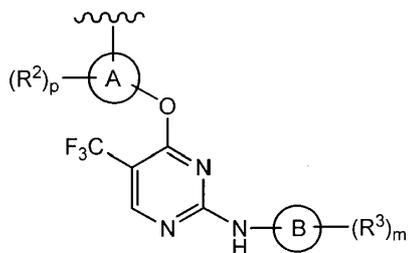
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula IV-i:



IV-i

15 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , R' , m y p, de la fórmula IV-i es como se define para la fórmula IV anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

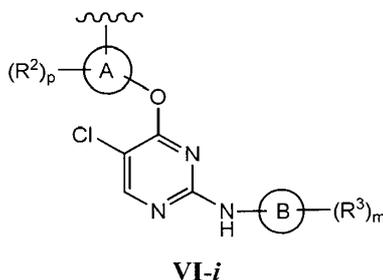
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula V-i:



V-i

en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, m y p, de la fórmula **VI-i** es como se define para la fórmula **V** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

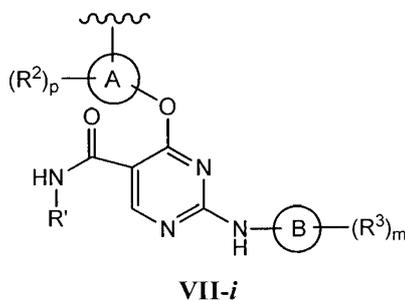
5 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula **VI-i**:



en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, m y p, de la fórmula **VI-i** es como se define para la fórmula **VI** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

10

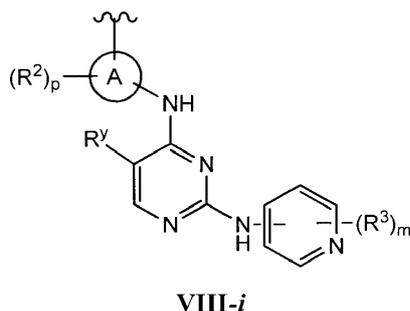
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula **VII-i**:



en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R', m y p, de la fórmula **VII-i** es como se define para la fórmula **VII** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

15

En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **A** es de fórmula **VIII-i**:



en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys183 del conjugado **A** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^y, m y p, de la fórmula **VIII-i** es como se define para la fórmula **VIII** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

20

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un conjugado de la fórmula B:

Cys166-modificador-resto inhibidor

25

B

en donde:

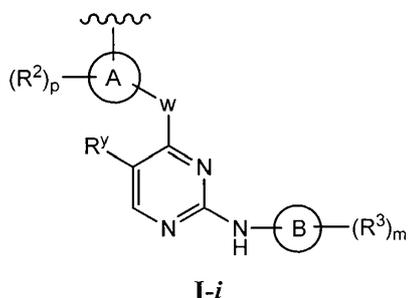
la Cys166 es Cys166 de ERK2;

el modificador es un grupo bivalente que resulta del enlace covalente de un grupo funcional de sitio activo con la Cys166 de la quinasa ERK2;

el grupo funcional de sitio activo es un grupo funcional capaz de unirse covalentemente a la Cys166; y

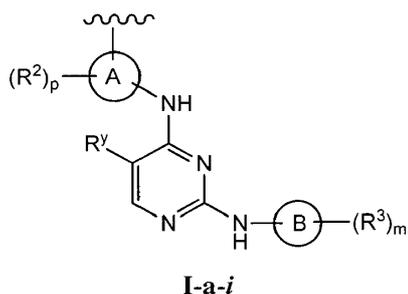
5 el resto inhibidor es un resto que se une en el sitio de unión del ATP de la quinasa ERK2.

En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula I-i:



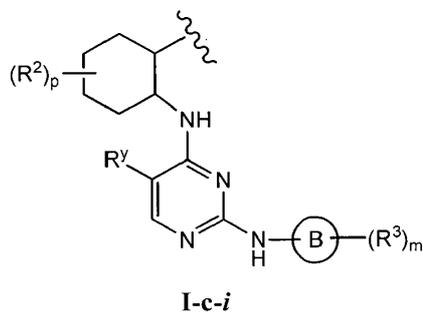
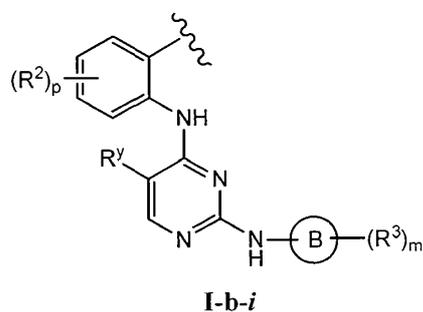
10 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido W; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^y, W, m y p, de la fórmula I-i es como se define para la fórmula I anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento. En algunas realizaciones, cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^y, W, m y p, de la fórmula I-i es como se define para la fórmula I' anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

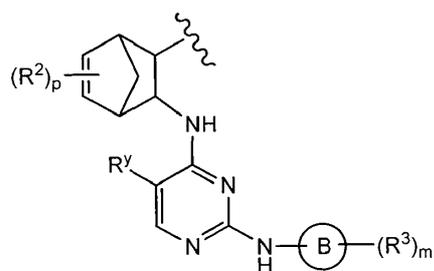
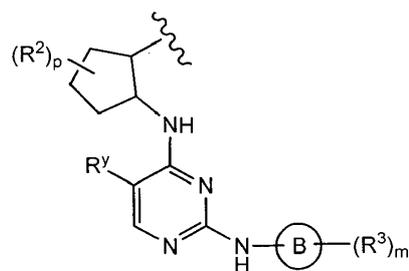
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula I-a-i:



15 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R^y, m y p, de la fórmula I-a-i es como se define para la fórmula I-a anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

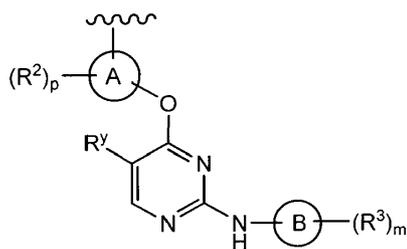
20 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es uno cualquiera de las fórmulas I-b-i y I-c-i:



**I-d-i****I-e-i**

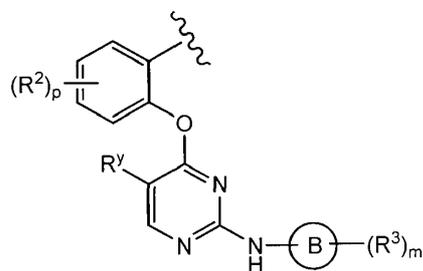
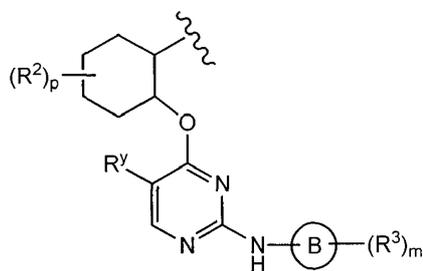
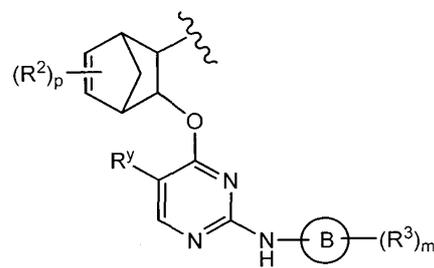
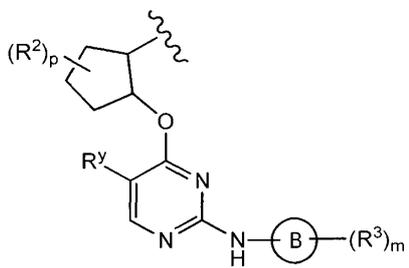
en donde cada enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cada uno del anillo B, R^2 , R^3 , R^y , m y p, de las fórmulas **I-b-i**, **I-c-i**, **I-d-i** y **I-e-i** es como se define para la fórmula **I-b**, **I-c**, **I-d** y **I-e** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

- 5 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula **I-f-i**:

**I-f-i**

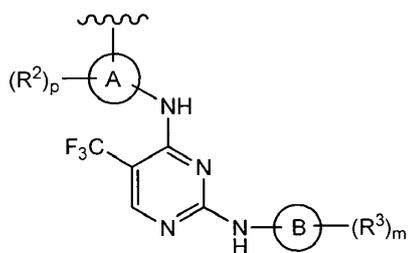
en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , R^y , m y p, de la fórmula **I-f-i** es como se define para la fórmula **I-f** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

- 10 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de una cualquiera de las fórmulas **I-g-i**, **I-h-i**, **I-j-i** y **I-k-i**:

**I-g-i****I-h-i****I-j-i****I-k-i**

- 15 en donde cada enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cada uno del anillo B, R^2 , R^3 , R^y , m y p, de las fórmulas **I-g-i**, **I-h-i**, **I-j-i** y **I-k-i** es como se define para la fórmula **I-g**, **I-h**, **I-j** y **I-k** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

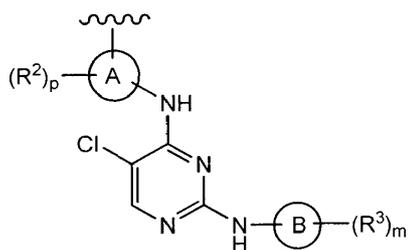
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula **II-i**:



II-i

5 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , m y p, de la fórmula II-i es como se define para la fórmula II anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

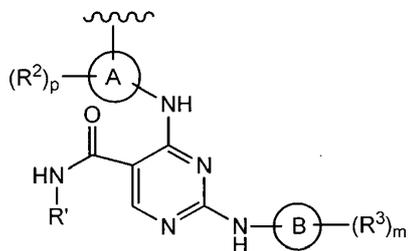
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado B es de fórmula III-i:



III-i

10 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , m y p, de la fórmula III-i es como se define para la fórmula III anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

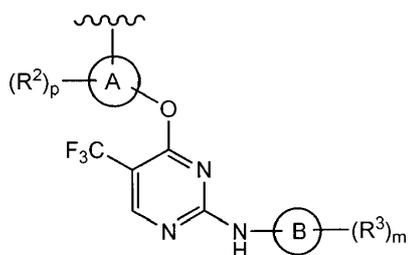
En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula IV-i:



IV-i

15 en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , R' , m y p, de la fórmula IV-i es como se define para la fórmula IV anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula V-i:

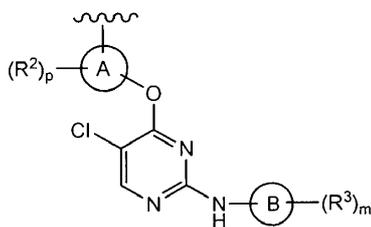


V-i

ES 2 805 359 T3

en donde te cada enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, m y p, de la fórmula **VI-i** es como se define para la fórmula **V** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

- 5 En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula **VI-i**:

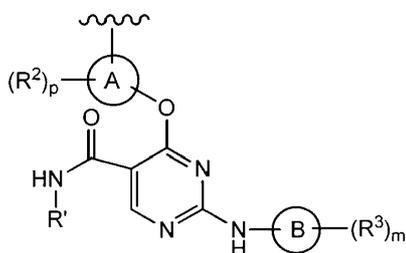


VI-i

en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, m y p, de la fórmula **VI-i** es como se define para la fórmula **VI** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

10

En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula **VII-i**:

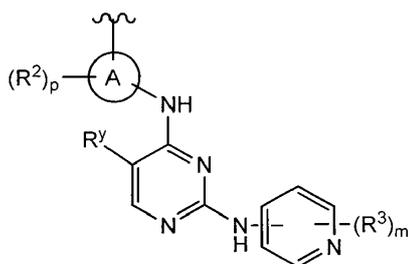


VII-i

en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido O; y en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R², R³, R', m y p, de la fórmula **VII-i** es como se define para la fórmula **VII** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

15

En ciertas realizaciones, el resto inhibidor del conjugado **B** es de fórmula **VIII-i**:

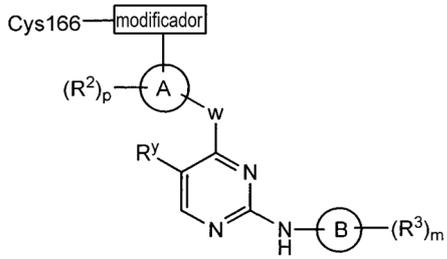


VIII-i

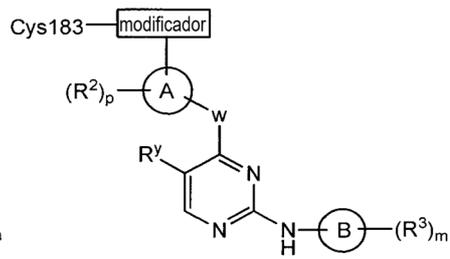
en donde el enlace ondulado indica el punto de unión a la Cys166 del conjugado **B** a través del modificador, en donde cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el enlace ondulado está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH; y en donde cada uno del anillo A, R², R³, R^y, m y p, de la fórmula **VIII-i** es como se define para la fórmula **VIII** anterior y como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

20

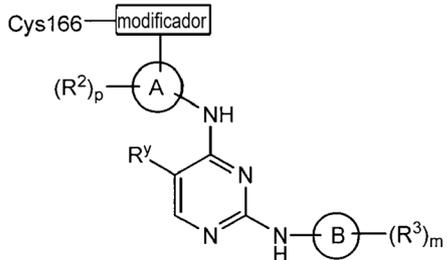
En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un conjugado de cualquiera de las siguientes fórmulas:



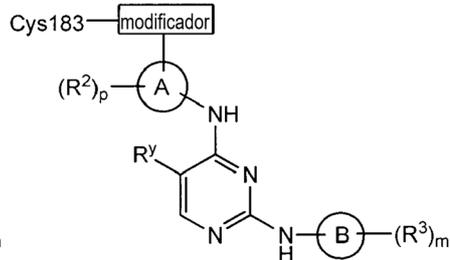
I-i-m



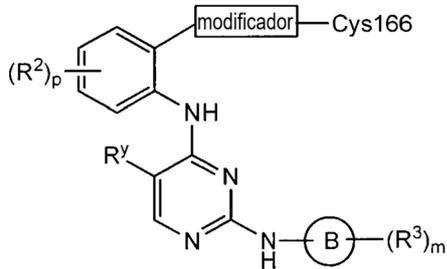
I-i-n



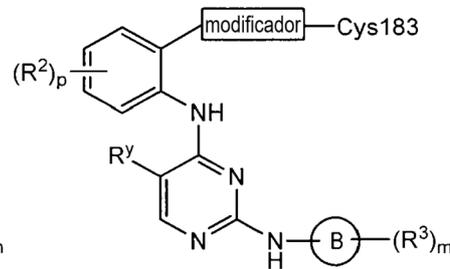
I-a-i-m



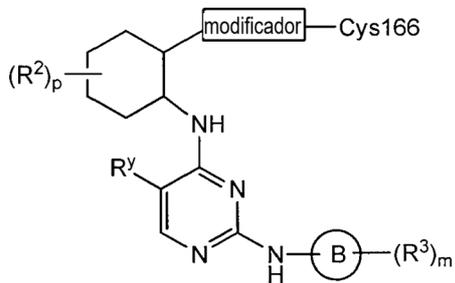
I-a-i-n



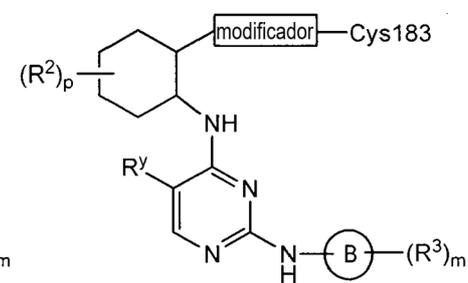
I-b-i-m



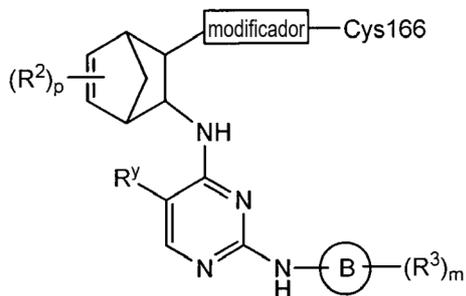
I-b-i-n



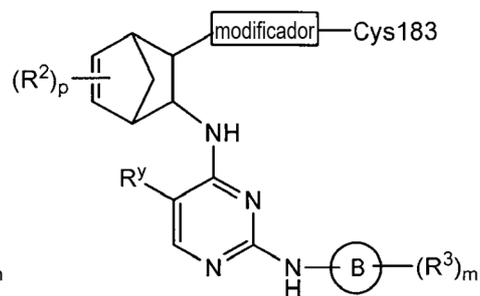
I-c-i-m



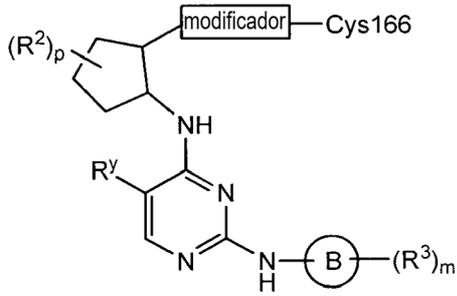
I-c-i-n



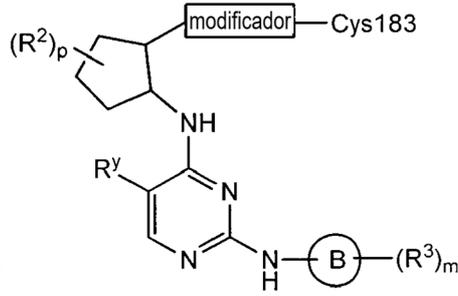
I-d-i-m



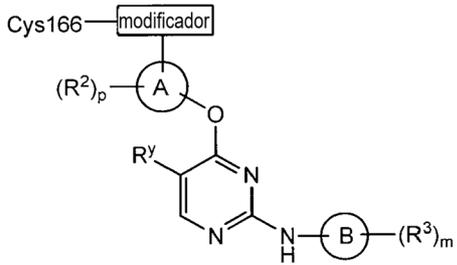
I-d-i-n



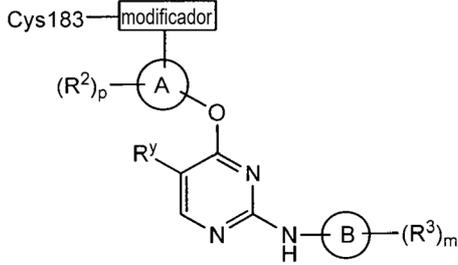
I-e-i-m



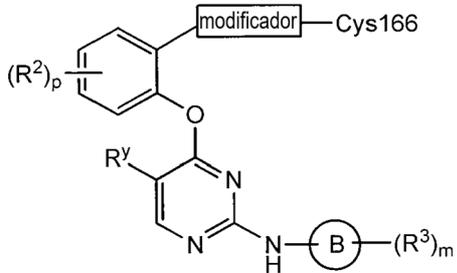
I-e-i-n



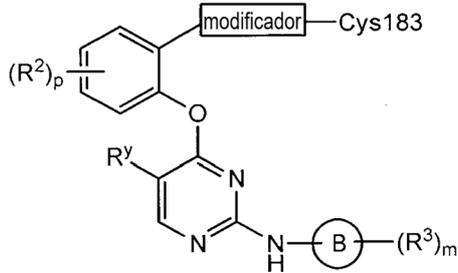
I-f-i-m



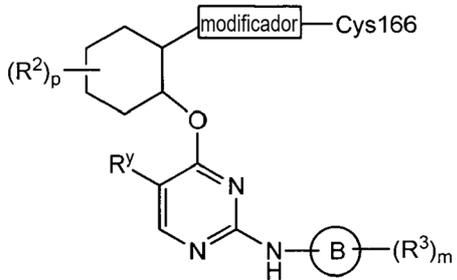
I-f-i-n



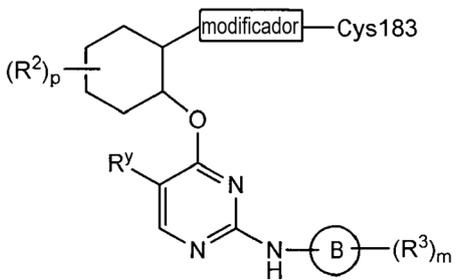
I-g-i-m



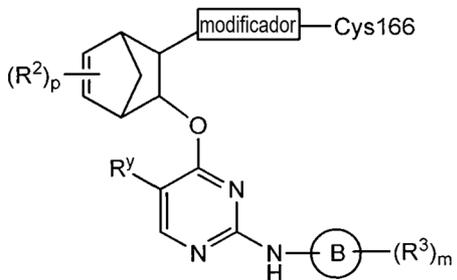
I-g-i-n



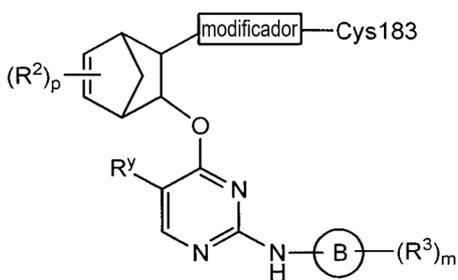
I-h-i-m



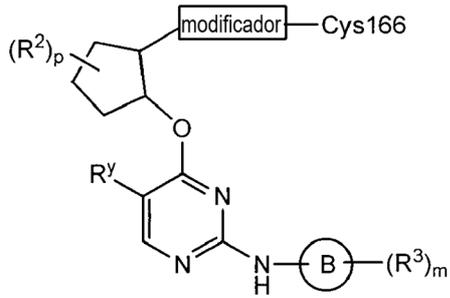
I-h-i-n



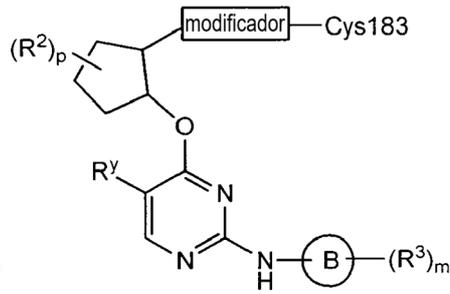
I-j-i-m



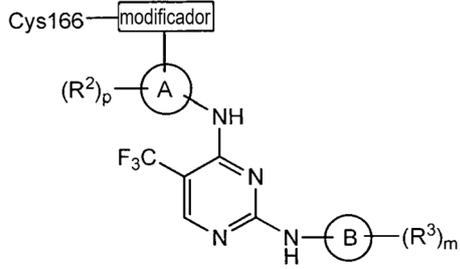
I-j-i-n



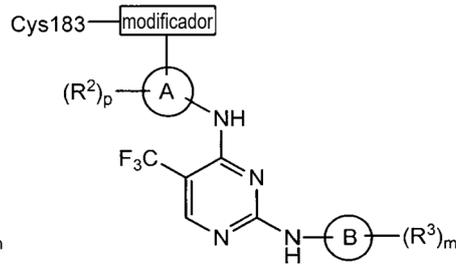
I-k-i-m



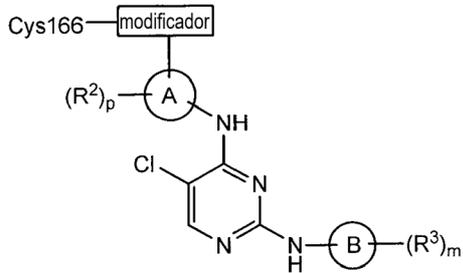
I-k-i-n



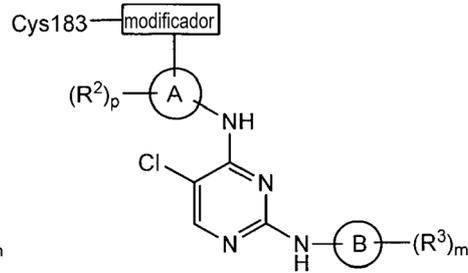
II-i-m



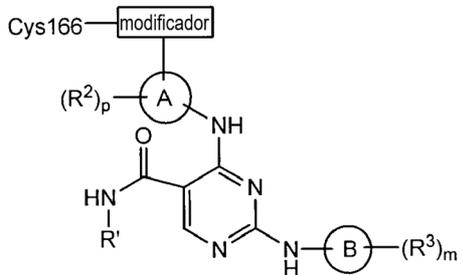
II-i-n



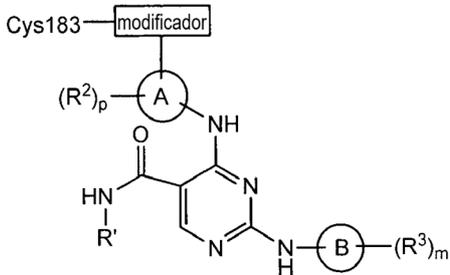
III-i-m



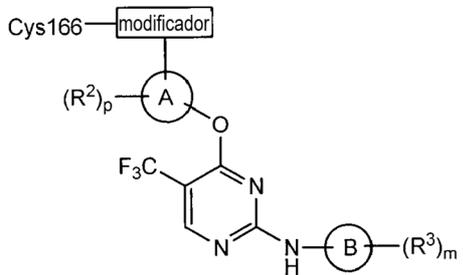
III-i-n



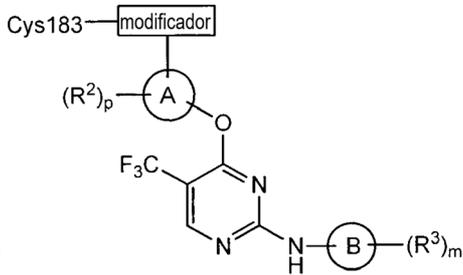
IV-i-m



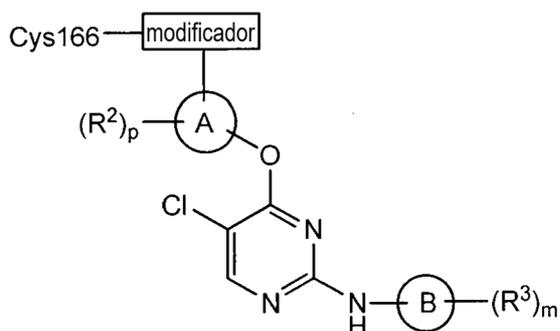
IV-i-n



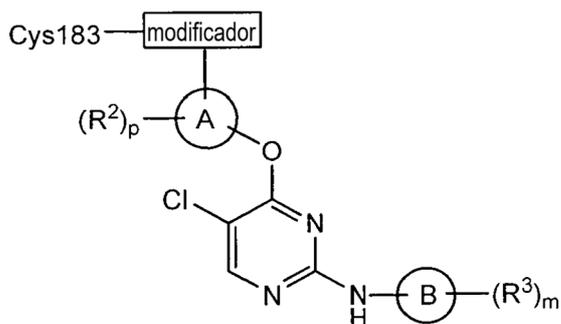
V-i-m



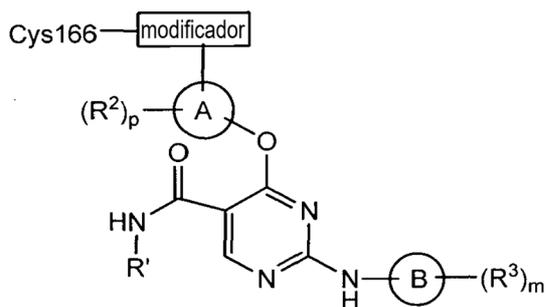
V-i-n



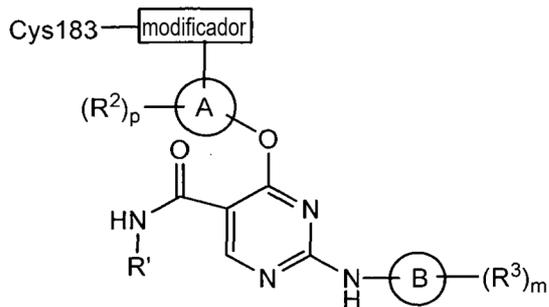
VI-i-m



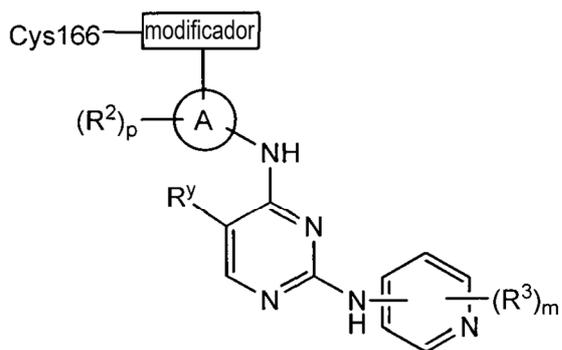
VI-i-n



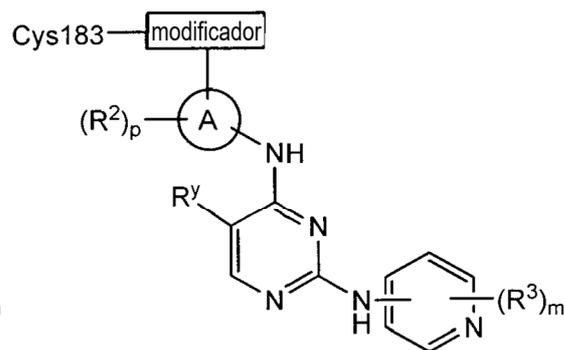
VII-i-m



VII-i-n



VIII-i-m



VIII-i-n

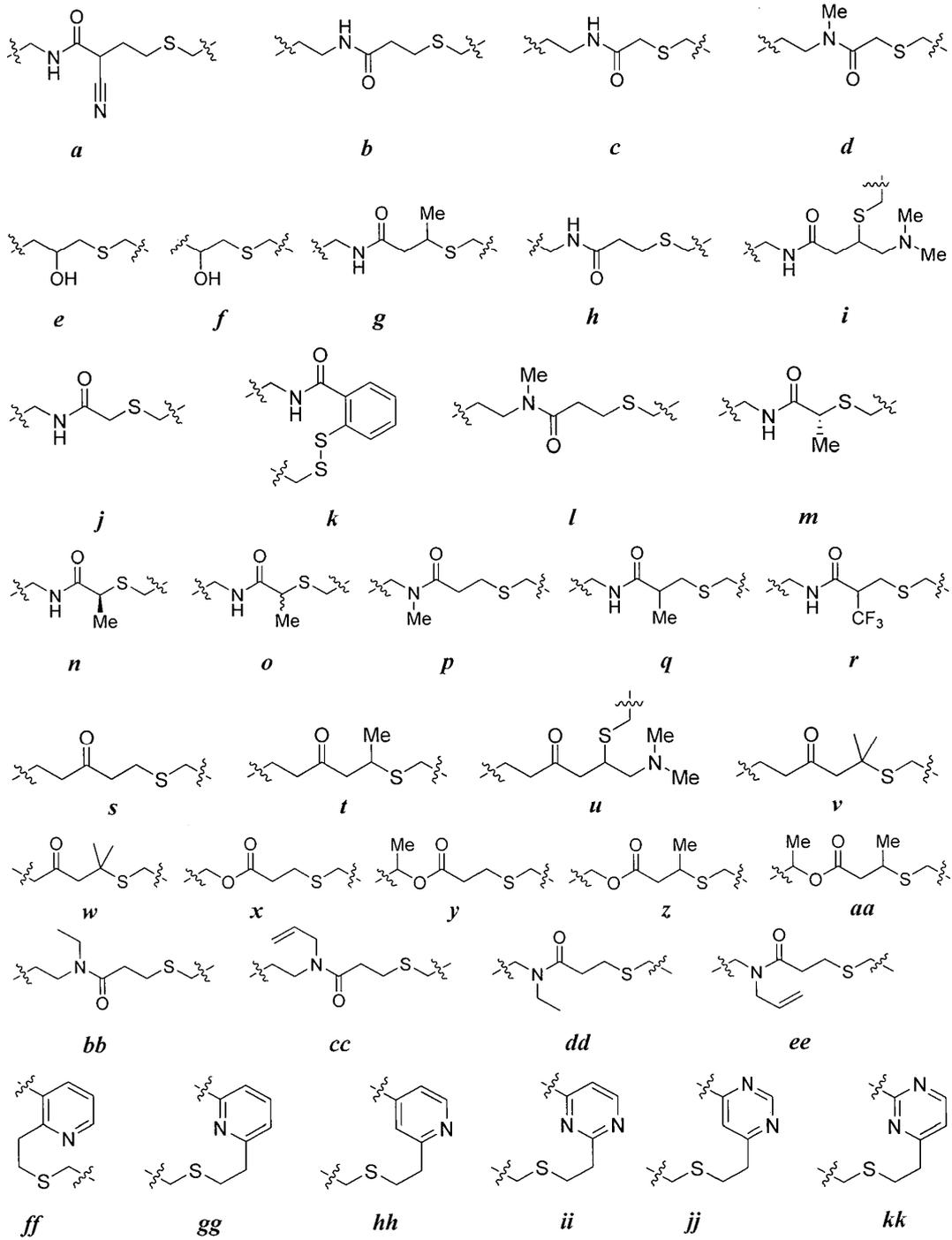
5 en donde cada uno de Cys183, Cys166, modificador, el anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , R^y , W, m y p, con respecto a las fórmulas anteriores es como se define y describe en realizaciones en el presente documento para las fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-j, I-l, II, III, IV, V, VI, VII y VIII. En algunas realizaciones, cada uno del anillo A, el anillo B, R^2 , R^3 , R^y , W, m y p, con respecto a las fórmulas anteriores es como se define y describe en realizaciones en el presente documento para la fórmula I'. En algunas realizaciones, cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces el modificador está unido a un átomo adyacente a donde está unido W, N o O.

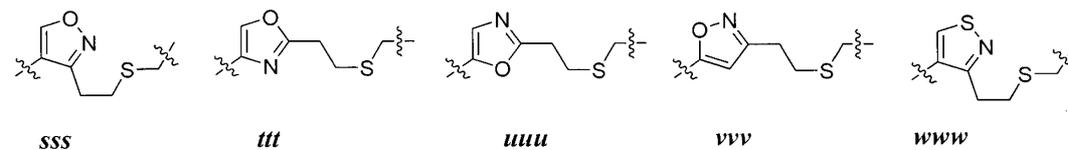
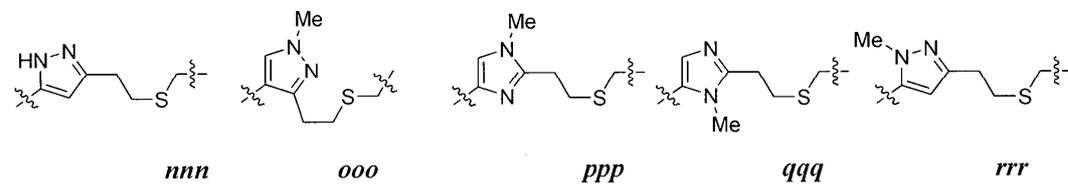
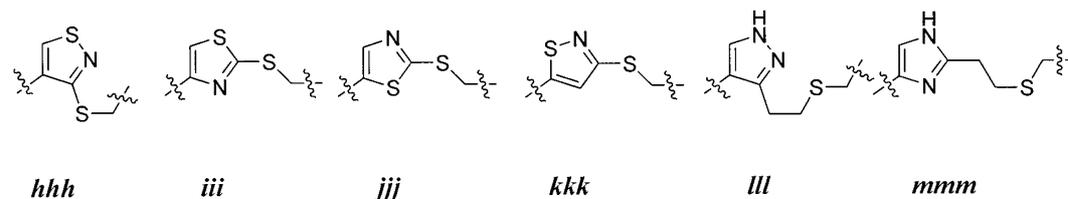
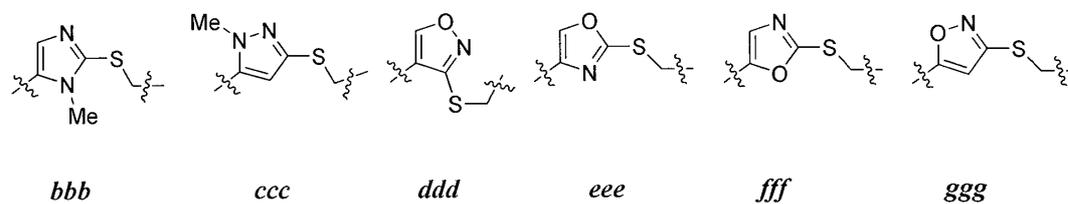
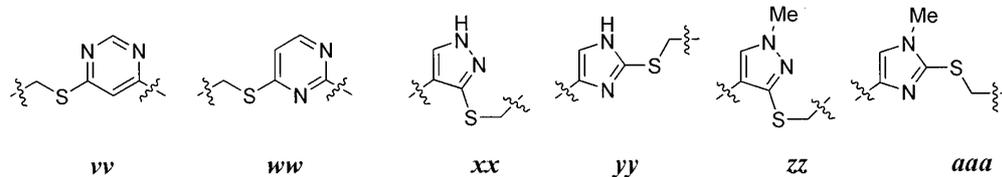
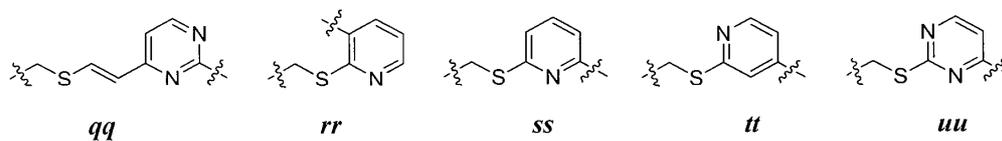
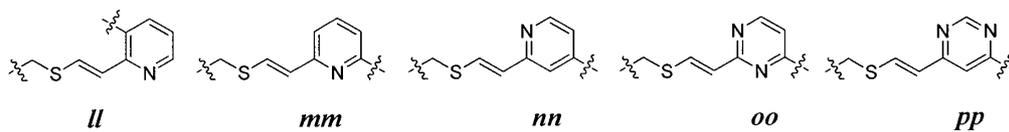
10 En otras realizaciones, el resto modificador de cualquier de los conjugados descritos antes se selecciona de los expuestos en la tabla 5, a continuación. Modificadores de ejemplo adicionales incluyen cualquier grupo bivalente que resulta del enlace covalente de un resto funcional de sitio activo encontrado en la tabla 1 o tabla 2 con una cisteína de la quinasa mencionada en el presente documento. Se entenderá que los siguientes modificadores de ejemplo se muestran como conjugados al sulfhidrilo de CysX.

15

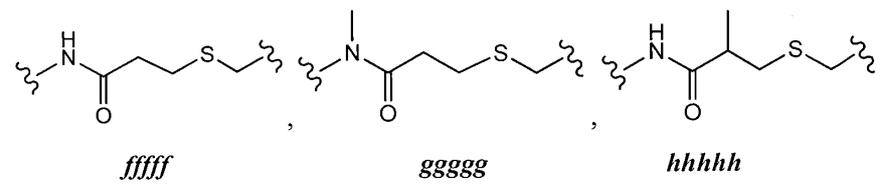
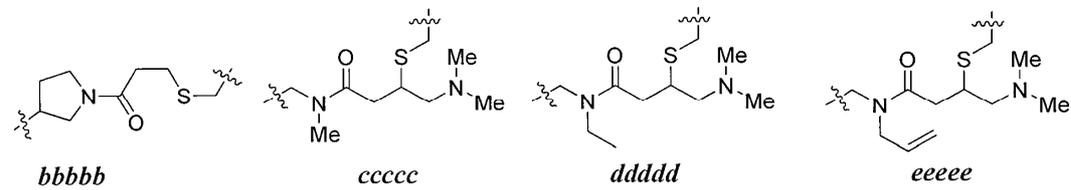
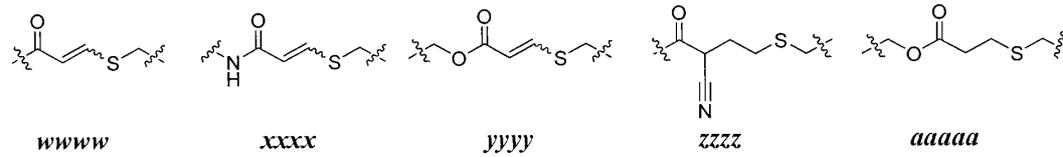
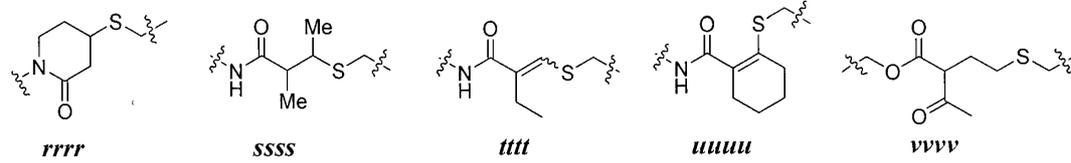
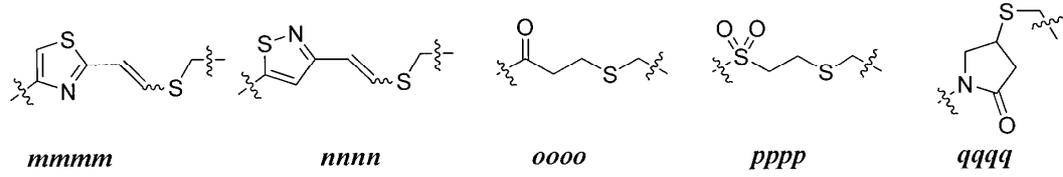
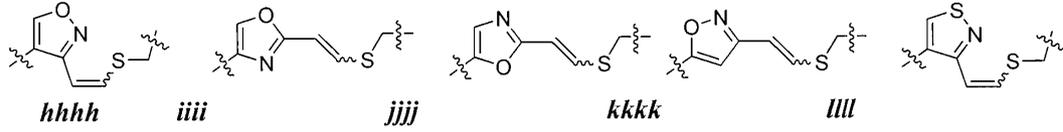
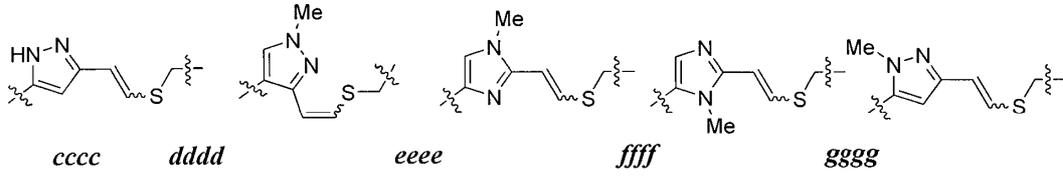
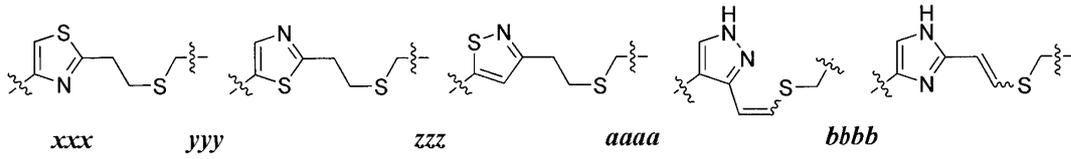
ES 2 805 359 T3

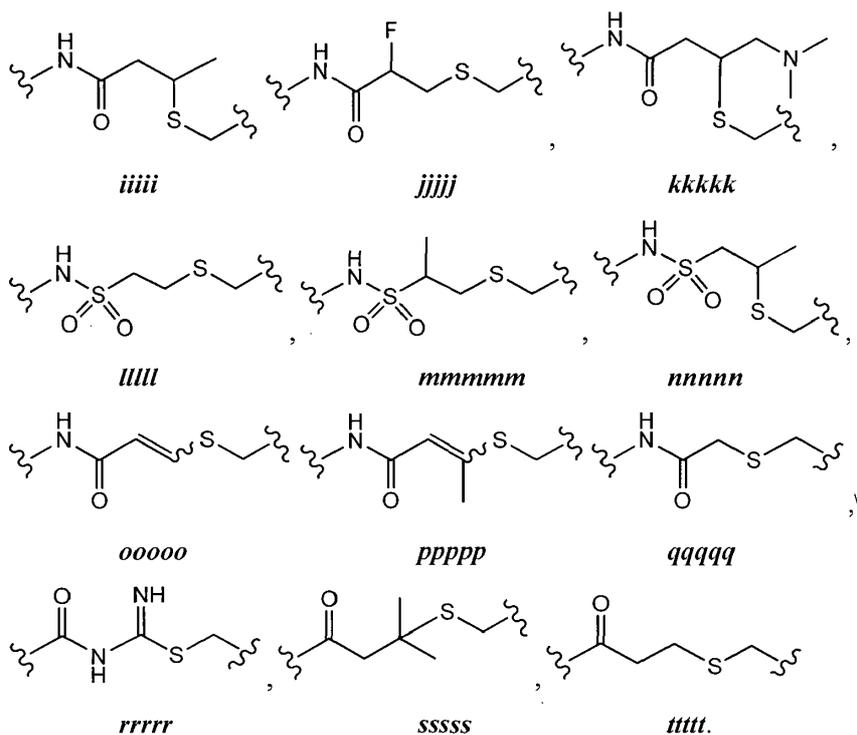
Tabla 5. Modificadores de ejemplo conjugados con la Cys183 o Cys166:





ES 2 805 359 T3





4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

5 Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera medible una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

10 El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

15 La expresión "excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y cera de lana.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo de forma inhibidora o un resto del mismo.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito activo de forma inhibidora o resto del mismo" significa que un metabolito o resto del mismo también es un inhibidor de una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas.

30 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de

ES 2 805 359 T3

suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de productos inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos de uso común, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquida u otras farmacéuticamente aceptables, también se pueden usar para el propósito de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral, incluyendo, pero no limitado a cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los excipientes habitualmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

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

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, en especial cuando el objetivo del tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase antes) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos por vía tópica.

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

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónico de pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónico de pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Dichas formulaciones se pueden administrar con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimento.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se puede combinar con los materiales excipientes para producir una composición en una sola forma farmacéutica variará dependiendo del hospedante tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se

ES 2 805 359 T3

pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una dosis y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico que está tratando y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento en general son útiles para la inhibición de la actividad quinasa de una o más enzimas.

Los ejemplos de quinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento y contra las cuales son útiles los usos descritos en el presente documento incluyen una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas.

La actividad de un compuesto usado en esta invención como inhibidor de una o ambas de una quinasa ERK1 y ERK2, o un mutante de la misma, se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación y/o las consecuencias funcionales posteriores, o la actividad de ATPasa de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2 activadas, o un mutante de las mismas. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del compuesto de ensayo para unirse a una o ambas de ERK1 y ERK2. La unión del compuesto de ensayo se puede medir por radiomarcaje del compuesto de ensayo antes de la unión, aislando uno o ambos del complejo de compuesto/ERK1 y el complejo de compuesto/ERK2, y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del compuesto de ensayo se puede determinar llevando a cabo un experimento de competición donde los compuestos de ensayo se incuban con una o ambas quinasas ERK1 y ERK2 unidas a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para el ensayo de un compuesto usado en esta invención como un inhibidor de una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, también se exponen en los ejemplos a continuación.

Sin desear estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que un compuesto proporcionado que comprende un resto funcional de sitio activo es más eficaz en la inhibición de una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en comparación con un compuesto correspondiente en donde el resto R¹ de cualquiera de las fórmulas del presente documento es, en cambio, un grupo sin grupo funcional de sitio activo o está completamente ausente (es decir, es hidrógeno). Por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas del presente documento es más eficaz en la inhibición de una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en comparación con un compuesto correspondiente en donde el resto R¹ de cualquiera de las fórmulas en el presente documento es en cambio un resto sin grupo funcional de sitio activo o está ausente.

Un compuesto proporcionado que comprende un resto de grupo funcional de sitio activo, como se ha descrito antes, es más potente con respecto a una IC₅₀ contra una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, que un compuesto correspondiente en el que el resto R¹ de cualquiera de las fórmulas en el presente documento es, en cambio, un resto sin grupo funcional de sitio activo o está ausente. Dicha potencia comparativa se puede determinar por métodos de ensayo estándar dependientes del tiempo, tales como los descritos en detalle en la sección de ejemplos, más adelante. En ciertas realizaciones, un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento es más potente de forma medible que un compuesto correspondiente de cualquiera de las fórmulas en el presente documento en donde el resto R¹ es un resto sin grupo funcional de sitio activo o está ausente. En algunas realizaciones, un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento es más potente de forma medible, en donde dicha potencia se observa después de aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 24 horas o aproximadamente 48 horas, que un compuesto correspondiente de cualquiera de las fórmulas en el presente documento en donde el resto R¹ de la fórmula es un resto sin grupo funcional de sitio activo o está ausente. En algunas realizaciones, un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento es cualquiera de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, o incluso aproximadamente 1000 veces más potente que un compuesto correspondiente de cualquiera de las fórmulas en el presente documento en donde el resto R¹ es un resto que no es grupo funcional de sitio activo o está ausente.

Quinasa ERK1 y ERK2

Como se ha descrito antes en general, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de proteínas quinasas ERK. La ERK es uno de los componentes clave en la ruta de RAS-RAF-MEK-ERK MAPK. Como un objetivo corriente abajo, se cree que los inhibidores de ERK pueden superar la resistencia a los fármacos de las mutaciones K-RAS y B-RAF, así como la toxicidad de los inhibidores de RAF y MEK. La selectividad de la quinasa se logró

mediante el silenciamiento de la Cys selectiva en una combinación de las interacciones entre los inhibidores covalentes de la invención y aminoácidos únicos en el bolsillo de unión a ATP. Dirigirse a la Cys selectiva proporciona farmacodinámica prolongada en el silenciamiento de la actividad de ERK, así como potenciales dosis más bajas en el tratamiento del cáncer, en comparación con los inhibidores reversibles.

5 En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2 y, por lo tanto, sin querer estar limitados por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en donde la activación de una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2 están implicadas en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación de una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2 están implicadas en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también se puede denominar "una enfermedad, trastorno o afección mediada por una o ambas de ERK1 y ERK2", o alternativamente como una enfermedad, afección o síntoma de "enfermedad mediada por ERK1 o ERK2". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición para usar en el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la activación de una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2 están implicadas en dicha enfermedad, afección o trastorno.

La actividad de un compuesto usado en esta invención como un inhibidor de una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2 se puede ensayar in vitro, in vivo o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o de la actividad de ATPasa de una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2 activadas. Ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del compuesto de ensayo para unirse a una o ambas proteínas quinasas ERK1 y ERK2. La unión del compuesto de ensayo se puede medir por radiomarcaje del compuesto de ensayo antes de la unión, aislando uno o ambos del complejo de compuesto de ensayo/ERK1 y el complejo de compuesto de ensayo/ERK2, y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del compuesto de ensayo se puede determinar llevando a cabo un experimento de competencia donde se incuban nuevos compuestos de ensayo con una o ambas proteínas quinasas ERK1 y ERK2 unidas a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto usado en esta invención como un inhibidor de una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, también se exponen en los ejemplos a continuación.

La expresión "inhibir de forma medible", como se usa en el presente documento, significa un cambio medible en una o ambas actividades de proteínas quinasas ERK1 y ERK2 entre una muestra que comprende dicha composición y una o ambas de una proteína quinasa ERK1 y ERK2, y una muestra equivalente que comprende una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2 en ausencia de dicha composición. Dichas mediciones de la actividad de la proteína quinasa son conocidas por un experto en la técnica e incluyen los métodos expuestos a continuación en el presente documento.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para usar en la inhibición de la actividad de proteína quinasa de una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

Las enfermedades, trastornos o afecciones tratadas por los compuestos de la invención incluyen cáncer, un trastorno autoinmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, enfermedad hepática, un trastorno cardíaco, esquizofrenia o un trastorno relacionado con los huesos, y se denominan en el presente documento como enfermedad, trastorno o afección mediada por ERK1 y/o ERK2.

Específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para usar en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos que incluyen asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con hormonas, en donde el uso comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer mediado por MAPK.

En ciertas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección mediada por una o ambas de ERK1 y ERK2 incluye, sin limitación, cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos que incluyen asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con hormonas. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección mediada por ERK1 y/o ERK2 es un cáncer seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago (gástrico), piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia. En

algunas realizaciones, una leucemia es una leucemia aguda. En ciertas realizaciones, una leucemia es leucemia mieloide aguda. En algunas realizaciones, una leucemia es una leucemia aguda. En ciertas realizaciones, una leucemia es leucemia linfoblástica aguda. Según otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar un cáncer seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago (gástrico), piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para usar en el tratamiento de tumores del SNC. En ciertas realizaciones, un tumor del SNC es un glioblastoma o glioblastoma multiforme (GBM). En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para usar en el tratamiento de tumores y cáncer de estómago (gástrico) y de esófago.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección mediada por ERK1 y/o ERK2 es un cáncer seleccionado de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. En algunas realizaciones, un sarcoma es un sarcoma de tejido blando. En algunas realizaciones, un linfoma es linfoma no Hodgkin. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen adenocarcinoma; adenoma; cáncer adrenocortical; cáncer de vejiga; cáncer de hueso; cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer de la cavidad bucal; cáncer de cuello uterino; cáncer de colon; cáncer colorrectal; carcinoma endometrial o uterino; carcinoma epidermoide; cáncer de esófago; cáncer de ojo; carcinoma folicular; cáncer de vesícula biliar; cáncer gastrointestinal; cáncer del tracto genitourinario; glioblastoma; carcinoma de células pilosas; varios tipos de cáncer de cabeza y cuello; carcinoma hepático; cáncer hepatocelular; enfermedad de Hodgkin; queratoacantoma; cáncer de riñón; carcinoma de células grandes; cáncer del intestino grueso; cáncer de laringe; cáncer de hígado; cáncer de pulmón, tal como, por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de piel melanoma y no melanoma; trastornos linfoides; trastornos mieloproliferativos, tales como, por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), síndrome hipereosinofílico, enfermedad de mastocitos sistémica, CML atípica o leucemia mielomonocítica juvenil; mieloma múltiple; neuroblastoma; cáncer de ovario; carcinoma papilar; cáncer de páncreas; cáncer del peritoneo; cáncer de próstata, incluyendo hiperplasia prostática benigna; cáncer rectal; carcinoma de glándulas salivales; sarcoma; seminoma; cáncer de células escamosas; carcinoma de células pequeñas; cáncer del intestino delgado; cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer de tiroides; carcinoma indiferenciado; y cáncer vulvar. En realizaciones particulares, el cáncer tratado es melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer pancreático.

En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario y leucemia. En algunas realizaciones, una leucemia es una leucemia aguda. En ciertas realizaciones, una leucemia es leucemia mieloide aguda. En algunas realizaciones, una leucemia es una leucemia aguda. En ciertas realizaciones, una leucemia es leucemia linfoblástica aguda.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto o composición para usar para superar la resistencia a los fármacos frente a los inhibidores de Raf y Mek, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto inhibidor de una o ambas de ERK1 y ERK2.

Como se usa en el presente documento, la expresión "resistencia clínica a fármacos" se refiere a la pérdida de susceptibilidad de un objetivo farmacológico al tratamiento farmacológico como consecuencia de mutaciones en el objetivo farmacológico.

Como se usa en el presente documento, el término "resistencia" se refiere a cambios en la secuencia de ácido nucleico de tipo natural que codifica una proteína objetivo, y/o la secuencia de proteína del objetivo, cuyos cambios disminuyen o eliminan el efecto inhibitor del inhibidor sobre la proteína objetivo.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también continúa después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con los usos de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de

ES 2 805 359 T3

administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente adecuado para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico tratante basado en el buen criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidencia con el compuesto específico usado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se va a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral en niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

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

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran el agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y U.S.P. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de productos inyectables.

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

25 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retrasar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

35 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como el glicerol, d) agentes disgregantes tales como el agar-agar, carbonato de calcio, patata o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como,

por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

5 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras cargadas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el o los principios activos únicamente, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones insertadas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura cargadas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

15 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales además de diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para comprimidos y otras adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el o los principios activos únicamente, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones insertadas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

20 Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesarios según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para el oído y colirios también están contemplados dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

30 Según una realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de la proteína quinasa en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

40 Según otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir una o ambas de las quinasas ERK 1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método de inhibición irreversible de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

45 La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

50 La inhibición de la actividad de una o ambas de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero no se limitan a transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto o composición para usar en la inhibición de la actividad de la proteína quinasa en un paciente, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

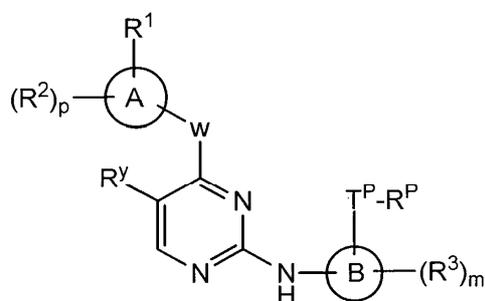
De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para usar en la inhibición de la actividad de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en un paciente, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una

composición que comprende dicho compuesto. De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto o composición para usar en la inhibición irreversible de la actividad de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2, o a un mutante de las mismas, en un paciente, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas realizaciones, la actividad se inhibe de forma irreversible modificando covalentemente la Cys 183 de ERK1. En ciertas realizaciones, la actividad se inhibe de forma irreversible modificando covalentemente la Cys 166 de ERK2. En ciertas realizaciones, la actividad se inhibe de forma irreversible modificando covalentemente la Cys 183 de ERK1 y la Cys 166 de ERK2. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en un paciente que lo necesite, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en el presente documento.

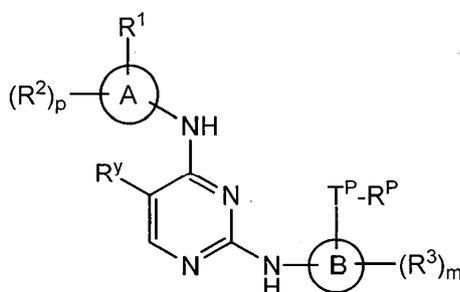
5. Compuestos sonda

En ciertos aspectos, un compuesto de la presente descripción está conectado a un resto detectable para formar un compuesto sonda. En un aspecto, un compuesto sonda de la descripción comprende un inhibidor irreversible de proteína quinasa de cualquier fórmula como se describe en el presente documento, un resto detectable y un resto de conexión que une el inhibidor al resto detectable.

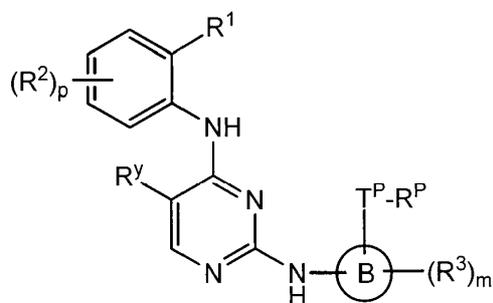
En algunas realizaciones, dichos compuestos sonda de la presente descripción comprenden un compuesto proporcionado de cualquiera de las fórmulas como se describe en el presente documento, conectado a un resto detectable, R^P , por un resto de conexión bivalente, $-T^P-$. En ciertas realizaciones, un compuesto sonda proporcionada se selecciona de cualquiera de las siguientes fórmulas:



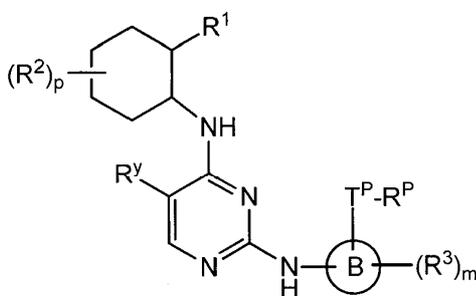
I-p



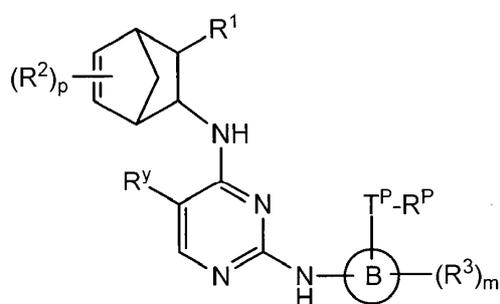
I-a-p



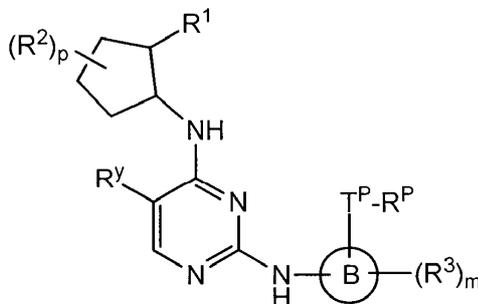
I-b-p



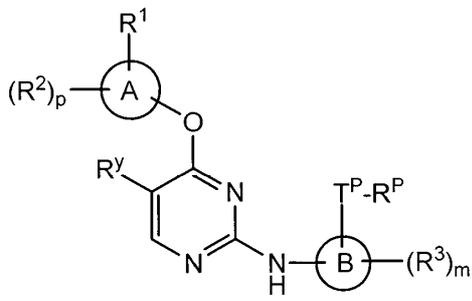
I-c-p



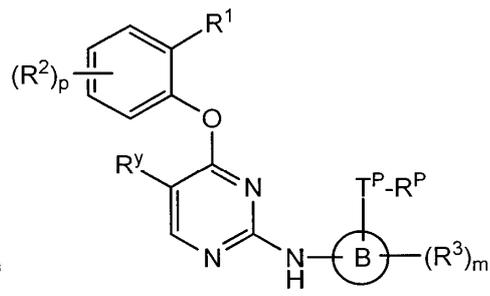
I-d-p



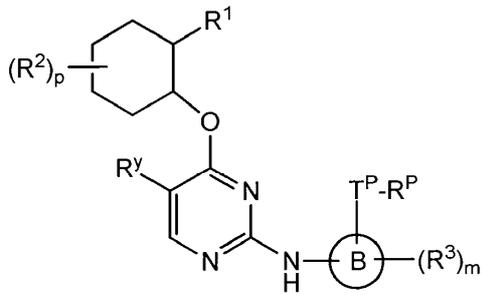
I-e-p



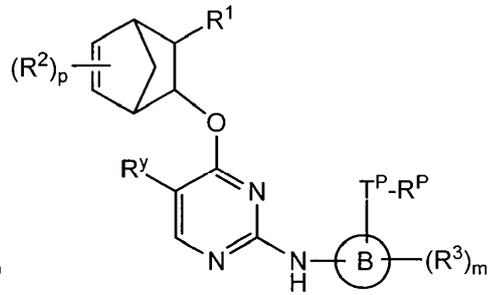
I-f-p



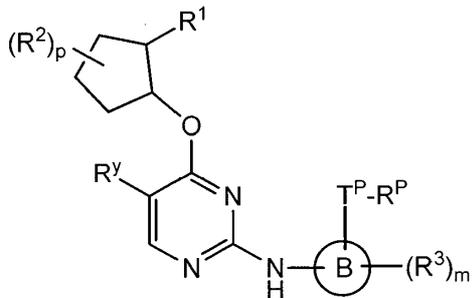
I-g-p



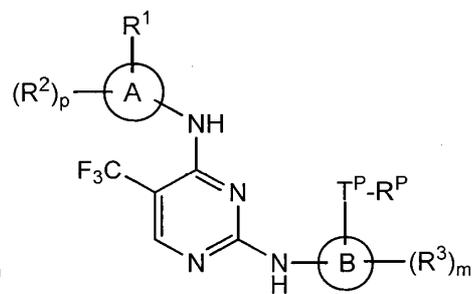
I-h-p



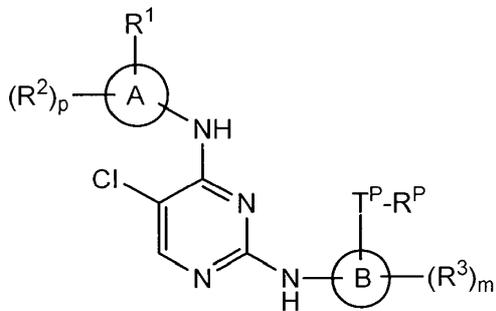
I-j-p



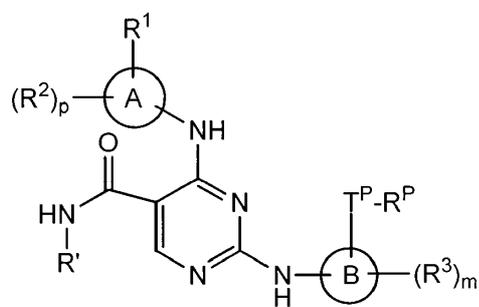
I-k-p



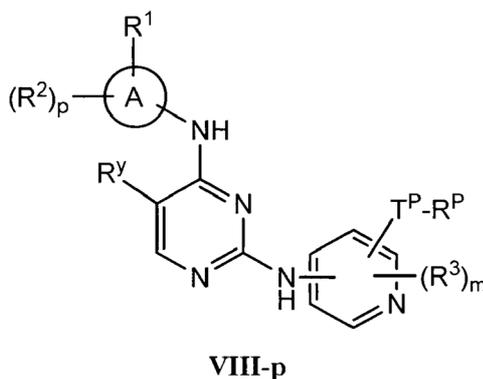
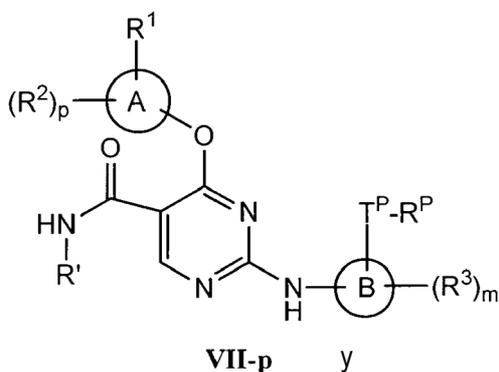
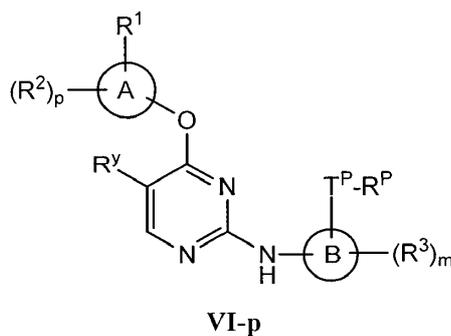
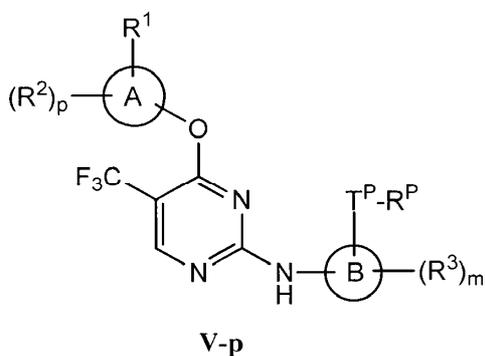
II-p



III-p



IV-p



5 en donde cada uno del anillo A, el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^y , W , m y p , con respecto a las fórmulas anteriores, es como se define y describe en realizaciones en el presente documento, T^P es un resto conector bivalente; y R^P es un resto detectable. En algunas realizaciones, cuando el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros, entonces R^1 está unido a un átomo adyacente a donde está unido W , N o O .

10 En algunas realizaciones, R^P es un resto detectable seleccionado de un marcador primario o un marcador secundario. En ciertas realizaciones, R^P es un resto detectable seleccionado de un marcador fluorescente (p. ej., un colorante fluorescente o un fluoróforo), una marcadora de masa, un grupo quimioluminiscente, un cromóforo, un grupo denso en electrones o un agente de transferencia de energía.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "resto detectable" se usa indistintamente con el término "marcador" e "indicador" y se refiere a cualquier resto capaz de ser detectado, p. ej., marcadores primarios y marcadores secundarios. Una presencia de un resto detectable se puede medir usando métodos para cuantificar (en términos absolutos, aproximados o relativos) el resto detectable en un sistema en estudio. En algunas realizaciones, dichos métodos son bien conocidos para un experto en la técnica e incluyen cualquier método que cuantifique un resto indicador (p. ej., un marcador, un colorante, un fotorreticulador, un compuesto citotóxico, un fármaco, un marcador de afinidad, un etiqueta de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un biomaterial, una nanopartícula, un marcador de espín, un fluoróforo, un resto que contiene metal, un resto radiactivo, punto(s) cuántico(s), un grupo funcional nuevo, un grupo que interacciona de forma covalente o no covalente con otras moléculas, un resto fotosensible, un resto excitable por radiación actínica, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina (p. ej., sulfóxido de biotina), un resto que incorpora un átomo pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente activo por oxidorreducción, un resto isotópicamente marcado, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo denso en electrones, un grupo magnético, un grupo intercalante, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, un marcador detectable y cualquier combinación de los anteriores).

25 Los marcadores primarios, tales como los radioisótopos (p. ej., tritio, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{14}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I), marcadores de masa son isótopos estables (p. ej., ^{13}C , 2H , ^{17}O , ^{18}O , ^{15}N , ^{19}F y ^{127}I), isótopos emisores de positrones (p. ej., ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{124}I y ^{15}O), y marcadores fluorescentes, que son grupos indicadores que generan señales que pueden detectarse sin más modificaciones. Los restos detectables se analizan por métodos. Los métodos de ejemplo son fluorescencia, tomografía por emisión de positrones, imagen médica SPECT, quimioluminiscencia, resonancia de espín electrónico, espectroscopía de absorción ultravioleta/visible, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, resonancia magnética, citometría de flujo, autorradiografía, recuento de centelleo, generación de fosfoimágenes y métodos electroquímicos.

35 La expresión "marcador secundario", como se usa en el presente documento, se refiere a restos tales como biotina y diversos antígenos proteicos que requieren la presencia de un segundo compuesto intermedio para la producción de una señal detectable. Para la biotina, el compuesto intermedio secundario incluye conjugados de estreptavidina-enzima. Para los marcadores de antígeno, los compuestos intermedios secundarios incluyen conjugados de

anticuerpo-enzima. Algunos grupos fluorescentes actúan como marcadores secundarios porque transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía de resonancia fluorescente no radiactiva (FRET), y el segundo grupo produce la señal detectada.

5 Las expresiones "marcador fluorescente", "colorante fluorescente" y "fluoróforo", como se usan en el presente documento, se refieren a restos que absorben energía de luz a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía de luz a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de marcadores fluorescentes incluyen, pero no se limitan a: colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, 10 BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), azul cascada, amarillo cascada, cumarina 343, colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3,5, Cy5,5), dansilo, dapoxilo, dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, eosina, eritrosina, fluoresceína, FAM, hidroxicomarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, lisamina rodamina B, azul Marina, metoxicumarina, naftofluoresceína, verde Oregón 488, verde Oregón 500, verde Oregón 514, azul pacífico, PyMPO, pireno, rodamina 15 B, rodamina 6G, rodamina verde, rodamina rojo, verde Rhodol, 2',4',5',7'-tetra-bromosulfona-fluoresceína, tetrametil-rodamina (TMR), carboxitetrametilrodamina (TAMRA), rojo Texas, rojo Texas-X, 5(6)-Carboxifluoresceína, 2,7-Diclorofluoresceína, N,N-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perilenobis(dicarboximida, HPTS, etilo eosina, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, verde Adirondack 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, verde SYTOX, verde sodio, verde SYBR I, 20 Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-esmeralda, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, verde Dragon, EvaGreen, verde Surf EX, verde Spectrum, NeuroTrace 500525, NBD-X, verde MitoTracker FM, verde LysoTracker DND-26, CBQCA, PA-GFP (post-activación), WEGFP (post-activación), FIASH-CCXXCC, verde monomérico Azami, verde Azami, proteína verde fluorescente (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), verde Kaede, 7-Bencilamino-4-Nitrobenz-2-Oxa-1,3-Diazol, Bexl, doxorubicina, verde Lumio, 25 y SuperGlo GFP.

La expresión "marcador de masa", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier resto que es capaz de ser detectado de manera única en virtud de su masa usando técnicas de detección por espectrometría de masas (MS). Los ejemplos de marcadores de masa incluyen marcadores de liberación de electróforos tales como ácido N-[3-[4'-[(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceroni]isonipecolico, 4'-[2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metil-acetofenona y sus derivados. La síntesis y utilidad de estos marcadores de masas se describe en las 30 patentes de los Estados Unidos 4.650.750, 4.709.016, 5.360.8191, 5.516.931, 5.602.273, 5.604.104, 5.610.020 y 5.650.270. Otros ejemplos de marcadores de masa incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de longitud variable y composición de bases, oligopéptidos, oligosacáridos y otros polímeros sintéticos de longitud variable y composición de monómeros. Una gran variedad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un intervalo de masa adecuado (100-2000 Daltons) también se usan como marcadores de masa. Los isótopos estables (p. ej., ¹³C, ²H, ¹⁷O, ¹⁸O y ¹⁵N) también se usan como marcadores de masa.

La expresión "grupo quimioluminiscente", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que emite luz como resultado de una reacción química sin la adición de calor. A modo de ejemplo, el luminol (5-amino-2,3-dihidro-40 1,4-ftalazinaodiona) reacciona con oxidantes como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en presencia de una base y un catalizador de metal para producir un producto en estado excitado (3-aminofalato, 3-APA).

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

El término "colorante", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia colorante soluble que 45 contiene un cromóforo.

La expresión "grupo denso en electrones", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que dispersa electrones cuando se irradia con un haz de electrones. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan a molibdato de amonio, subnitrito de bismuto, yoduro de cadmio, carbhidrazida, hexahidrato de cloruro férrico, hexametilentetramina, tricloruro de indio anhidro, nitrato de lantano, trihidrato de acetato de plomo, trihidrato de citrato de plomo, 50 nitrato de plomo, ácido periódico, ácido fosfomolibdico, ácido fosfotúngstico, ferricianuro de potasio, ferrocianuro de potasio, rojo de rutenio, nitrato de plata, proteinato de plata (ensayo Ag: 8,0-8,5%) "Fuerte", tetrafenilporfina de plata (S-TPPS), cloroaurato de sodio, tungstato de sodio, nitrato de talio, tiosemicarbazida (TSC), acetato de uranilo, nitrato de uranilo y sulfato de vanadilo.

La expresión "agente de transferencia de energía", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula 55 que dona o acepta energía de otra molécula. Solo a modo de ejemplo, la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) es un proceso de acoplamiento dipolo-dipolo por el cual la energía del estado excitado de una molécula donante de fluorescencia se transfiere de modo no radiactivo a una molécula aceptora no excitada que después emite de forma fluorescente la energía donada en una longitud de onda más larga.

ES 2 805 359 T3

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

5 La expresión "marcador de fotoafinidad", como se usa en el presente documento, se refiere a un marcador con un grupo que, al exponerse a la luz, forma un enlace con una molécula por la cual el marcador tiene afinidad.

La expresión "resto fotosensible", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que, tras iluminación a ciertas longitudes de onda, se une covalente o no covalentemente a otros iones o moléculas.

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

10 La expresión "resto radioactivo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cuyos núcleos emiten espontáneamente radiación nuclear, tal como partículas alfa, beta o gamma; en donde las partículas alfa son núcleos de helio, las partículas beta son electrones y las partículas gamma son fotones de alta energía.

15 La expresión "marcador de espín", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas que contienen un átomo o un grupo de átomos que presentan un espín de electrón no apareado (es decir, un grupo paramagnético estable) que en algunas realizaciones se detectan por espectroscopía de resonancia de espín electrónico y en otras realizaciones están unidos a otra molécula. Dichas moléculas marcadores de espín incluyen, pero no se limitan a radicales nitrilos y nitróxidos, y en algunas realizaciones son marcadores de espines individuales o marcadores de espines dobles.

20 La expresión "puntos cuánticos", como se usa en el presente documento, se refiere a nanocristales semiconductores coloidales que en algunas realizaciones se detectan en el infrarrojo cercano y tienen rendimientos cuánticos extremadamente altos (es decir, muy brillantes con una iluminación moderada).

25 Un experto en la materia reconocerá que un resto detectable está unido a un compuesto proporcionado por un sustituyente adecuado. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustituyente adecuado" se refiere a un resto que es capaz de unirse covalentemente a un resto detectable. Dichos restos son bien conocidos por un experto en la técnica e incluyen grupos que contienen, por ejemplo, un resto carboxilato, un resto amino, un resto tiol o un resto hidroxilo, por nombrar solo algunos. Se apreciará que dichos restos están unidos directamente a un compuesto proporcionado o por un resto de conexión, tal como una cadena hidrocarbonada bivalente saturada o insaturada.

30 En algunas realizaciones, los restos detectables se unen a un compuesto proporcionado por química click. En algunas realizaciones, dichos restos se unen por una 1,3-cicloadiición de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos para usar la química click son conocidos en la técnica e incluyen los descritos por Rostovtsev et al., *Angew. Chem Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99 y Sun et al., *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57. En algunas realizaciones, se proporciona un resto inhibidor listo para click y se hace reaccionar con un resto -TR^t listo para click. Como se usa en el presente documento, "listo para click" se refiere a un resto que contiene una azida o alquino para usar en una reacción química click. En algunas realizaciones, el resto inhibidor listo para click comprende una azida. En ciertas realizaciones, el resto -TR^t listo para click comprende un ciclooctino tenso para usar en una reacción química click sin cobre (por ejemplo, usando métodos descritos en Baskin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2007, 104, 16793-16797).

40 En algunas realizaciones, el resto detectable, R^P, se selecciona de un marcador, un colorante, un fororreticulador, un compuesto citotóxico, un fármaco, un marcador de afinidad, un marcador de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un biomaterial, una nanopartícula, un marcador de espín, un fluoróforo, un resto que contiene metal, un resto radiactivo, punto(s) cuántico(s), un grupo funcional nuevo, un grupo que interacciona covalente o no covalentemente con otras moléculas, un resto fotosensible, un resto excitable por radiación actínica, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina (p. ej., sulfóxido de biotina), un resto que incorpora un átomo pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente activo por oxidorreducción, un resto marcado isotópicamente, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo denso en electrones, un grupo magnético, un grupo intercalante, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, un marcador detectable o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, R^P es biotina o un análogo de la misma. En ciertas realizaciones, R^P es biotina. En ciertas otras realizaciones, R^P es biotina-sulfóxido.

50 En otra realización, R^P es un fluoróforo. En una realización adicional, el fluoróforo se selecciona de los colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), azul cascada, amarillo cascada, cumarina 343, colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3,5, Cy5,5), dansilo, dapoxilo, dialquilaminocumarina, 4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, eosina, eritrosina, fluoresceína, FAM, hidroxicomarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, lisamina rodamina B, azul Marina, metoxicumarina,

naftofluoresceína, verde Oregón 488, verde Oregón 500, verde Oregón 514, azul pacífico, PyMPO, pireno, rodamina B, rodamina 6G, rodamina verde, rodamina rojo, verde Rhodol, 2',4',5',7'-tetra-bromosulfona-fluoresceína, tetrametil-rodamina (TMR), carboxitetrametilrodamina (TAMRA), rojo Texas, rojo Texas-X, 5(6)-Carboxifluoresceína, 2,7-diclorofluoresceína, N,N-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perileno-bis(dicarbóximida), HPTS, etilo eosina, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, verde Adirondack 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, verde SYTOX, verde sodio, verde SYBR I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-esmeralda, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, verde Dragon, EvaGreen, verde Surf EX, verde Spectrum, NeuroTrace 500525, NBD-X, verde MitoTracker FM, verde LysoTracker DND-26, CBQCA, PA-GFP (post-activación), WEGFP (post-activación), FIASH-CCXXCC, verde monomérico Azami, verde Azami, proteína verde fluorescente (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), verde Kaede, 7-Bencilamino-4-Nitrobenz-2-Oxa-1,3-Diazol, Bexl, doxorubicina, verde Lumio, y SuperGlo GFP.

Como se ha descrito antes en general, un compuesto sonda proporcionado comprende un resto de conexión, -T^P-, que une el inhibidor irreversible al resto detectable. Como se usa en el presente documento, el término "conector" o "resto de conexión" se refiere a cualquier espaciador químico bivalente. Ejemplos de conectores son un enlace covalente, un polímero, un polímero soluble en agua, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquenilalquilo opcionalmente sustituido, un resto amida opcionalmente sustituido, un resto éter, un resto cetona, un resto éster, un resto carbamato opcionalmente sustituido, un resto hidrazona opcionalmente sustituido, un resto hidrazina opcionalmente sustituido, un resto oxima opcionalmente sustituido, un resto disulfuro, un resto imina opcionalmente sustituido, un resto sulfonamida opcionalmente sustituido, un resto sulfona, un resto sulfóxido, un resto tioéter, o cualquiera de sus combinaciones.

En algunas realizaciones, el resto de conexión, -T^P-, se selecciona de un enlace covalente, un polímero, un polímero soluble en agua, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilalquenilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el resto de conexión es un heterociclo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, el heterociclo se selecciona entre aziridina, oxirano, episulfuro, azetidina, oxetano, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, pirazol, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxireno, tiazol, isotiazol, ditiolano, furano, tiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piridina, pirano, tiapirano, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, oxazina, tiazina, ditiano, y dioxano. En algunas realizaciones, el heterociclo es piperazina. En realizaciones adicionales, el resto de conexión está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH, -NO₂, alquilo, S(O), y S(O)₂. En otras realizaciones, el polímero soluble en agua es un grupo PEG.

En otras realizaciones, el resto de conexión proporciona suficiente separación espacial entre el resto detectable y el resto inhibidor de la proteína quinasa. En realizaciones adicionales, el resto de conexión es estable. En otra realización más, el resto de conexión no afecta sustancialmente a la respuesta del resto detectable. En otras realizaciones, el resto de conexión proporciona estabilidad química al compuesto sonda. En realizaciones adicionales, el resto de conexión proporciona suficiente solubilidad al compuesto sonda.

En algunas realizaciones, un resto de conexión, -T^P-, tal como un polímero soluble en agua está acoplado en un extremo a un inhibidor irreversible proporcionado y a un resto detectable, R¹, en el otro extremo. En otras realizaciones, un polímero soluble en agua se acopla por un grupo funcional o sustituyente del inhibidor irreversible proporcionado. En realizaciones adicionales, un polímero soluble en agua se acopla por un grupo funcional o sustituyente del resto indicador.

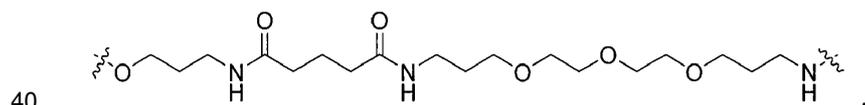
En algunas realizaciones, ejemplos de polímeros hidrófilos, para usar en el resto de conexión -T^P-, incluyen, pero no se limitan a: poli(éteres de alquilo) y sus análogos terminados en alcoxilo (p. ej., polioxietilenglicol, polioxietileno/propilenglicol, y sus análogos terminados en metoxi o etoxi, polioxietilenglicol, este último también se conoce como polietilenglicol o PEG); polivinilpirrolidonas; polivinilalquiléteres; polioxazolinás, polialquiloxazolinás y polihidroalquiloxazolinás; poliacrilamidas, polialquilacrilamidas y polihidroalquilacrilamidas (por ejemplo, polihidropropilmetacrilamida y sus derivados); poli(acrilatos de hidroxialquilo); poli(ácidos siálicos) y sus análogos, secuencias peptídicas hidrófilas; polisacáridos y sus derivados, que incluyen dextrano y derivados de dextrano, p. ej., carboximetildextrano, sulfatos de dextrano, aminodextrano; celulosa y sus derivados, p. ej., carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas; quitina y sus derivados, p. ej., quitosano, succinil-quitosano, carboximetilquitina, carboximetilquitosano; ácido hialurónico y sus derivados; almidones; alginatos; sulfato de condroitina; albúmina; pululano y carboximetil-pululano; poliaminoácidos y sus derivados, p. ej., poli(ácidos glutámicos), polilisinas, poli(ácidos aspárticos), poliaspartamidas; copolímeros de anhídrido maleico tales como: copolímero de anhídrido maleico y estireno, copolímero de anhídrido maleico y éter de divinilo y etilo; poli(alcoholes vinílicos); copolímeros de los mismos, terpolímeros de los mismos, mezclas de los mismos y derivados de los anteriores. En otras realizaciones, un polímero soluble en agua es cualquier forma estructural. Las formas de ejemplo son lineales, bifurcadas o ramificadas. En realizaciones adicionales, los derivados poliméricos multifuncionales incluyen, pero no se limitan a, polímeros lineales que tienen dos extremos, estando cada extremo unido a un grupo funcional que es igual o diferente.

ES 2 805 359 T3

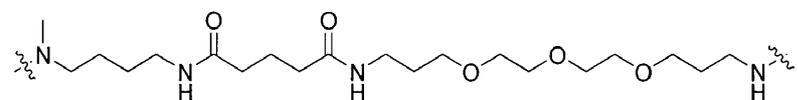
En algunas realizaciones, un polímero en agua comprende un resto polietilenglicol. En realizaciones adicionales, el peso molecular del polímero es de un intervalo amplio. Los intervalos de ejemplo son entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 100.000 Da o más. En otras realizaciones más, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 95.000 Da, aproximadamente 90.000 Da, aproximadamente 85.000 Da, aproximadamente 80.000 Da, aproximadamente 75.000 Da, aproximadamente 70.000 Da, aproximadamente 65.000 Da, aproximadamente 60.000 Da, aproximadamente 55.000 Da, aproximadamente 50.000 Da, aproximadamente 45.000 Da, aproximadamente 40.000 Da, aproximadamente 35.000 Da, 30.000 Da, aproximadamente 25.000 Da, aproximadamente 20.000 Da, aproximadamente 15.000 Da, aproximadamente 10.000 Da, aproximadamente 9.000 Da, aproximadamente 8.000 Da, aproximadamente 7.000 Da, aproximadamente 6.000 Da, aproximadamente 5.000 Da, aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 3.000 Da, aproximadamente 2.000 Da, aproximadamente 1.000 Da, aproximadamente 900 Da, aproximadamente 800 Da, aproximadamente 700 Da, aproximadamente 600 Da, aproximadamente 500 Da, aproximadamente 400 Da, aproximadamente 300 Da, aproximadamente 200 Da, y aproximadamente 100 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 100 Da y 50.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 1.000 Da y 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 5.000 Da y 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 10.000 Da y 40.000 Da. En algunas realizaciones, la molécula de polietilenglicol es un polímero ramificado. En realizaciones adicionales, el peso molecular del PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 1.000 Da y aproximadamente 100.000 Da. Son intervalos de ejemplo aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 95.000 Da, aproximadamente 90.000 Da, aproximadamente 85.000 Da, aproximadamente 80.000 Da, aproximadamente 75.000 Da, aproximadamente 70.000 Da, aproximadamente 65.000 Da, aproximadamente 60.000 Da, aproximadamente 55.000 Da, aproximadamente 50.000 Da, aproximadamente 45.000 Da, aproximadamente 40.000 Da, aproximadamente 35.000 Da, aproximadamente 30.000 Da, aproximadamente 25.000 Da, aproximadamente 20.000 Da, aproximadamente 15.000 Da, aproximadamente 10.000 Da, aproximadamente 9.000 Da, aproximadamente 8.000 Da, aproximadamente 7.000 Da, aproximadamente 6.000 Da, aproximadamente 5.000 Da, aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 3.000 Da, aproximadamente 2.000 Da, y aproximadamente 1.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 1.000 Da y aproximadamente 50.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 1.000 Da y aproximadamente 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 5.000 Da y aproximadamente 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 5.000 Da y aproximadamente 20.000 Da. La lista anterior para cadenas principales sustancialmente solubles en agua no es de ninguna manera exhaustiva y es simplemente ilustrativa, y en algunas realizaciones, materiales poliméricos que tienen las calidades descritas antes son adecuados para usar en usos y composiciones descritos en el presente documento.

Un experto en la técnica apreciará que cuando - T^P-R^P está unido a un compuesto de las fórmulas del presente documento.

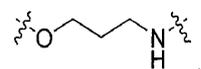
En ciertas realizaciones, el resto de conexión, - T^P-, tiene una de las siguientes estructuras:



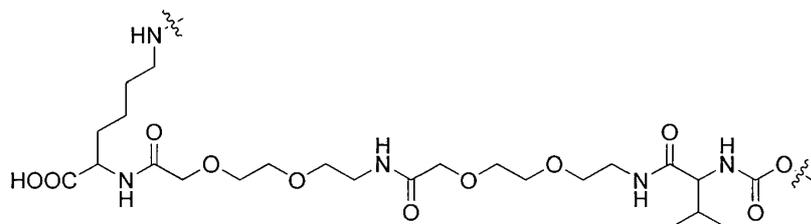
En algunas realizaciones, el resto de conexión, - T^P-, tiene la siguiente estructura:



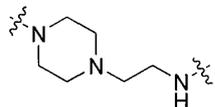
En otras realizaciones, el resto de conexión, - T^P-, tiene la siguiente estructura:



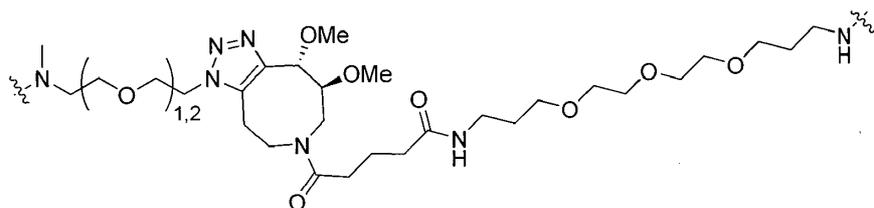
45 En ciertas otras realizaciones, el resto de conexión, - T^P-, tiene la siguiente estructura:



En otras realizaciones más, el resto de conexión, - T^P-, tiene la siguiente estructura:

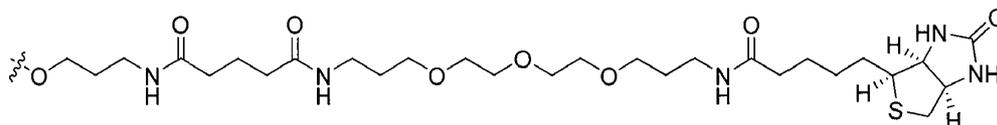


En algunas realizaciones, el resto de conexión, - T^P-, tiene la siguiente estructura:

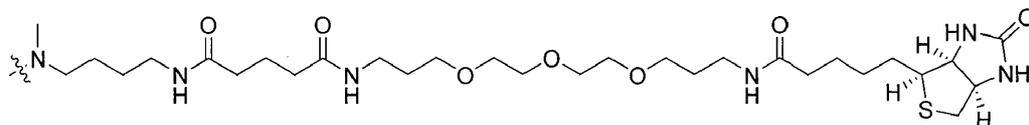


5

En algunas realizaciones, - T^P-R^P es de la siguiente estructura:

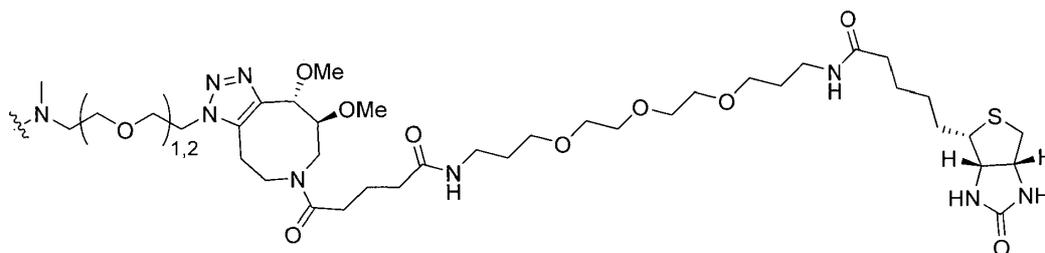


En otras realizaciones, - T^P-R^P es de la siguiente estructura:



10

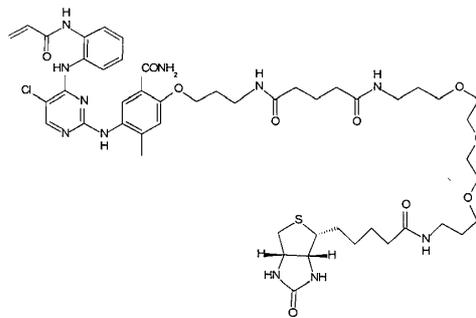
En ciertas realizaciones, - T^P-R^P es de la siguiente estructura:



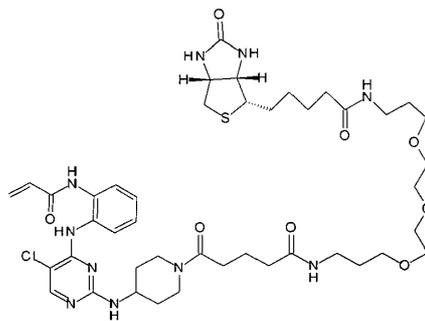
En algunas realizaciones, un compuesto sonda se obtiene a partir de cualquier compuesto descrito en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto sonda es una de las siguientes estructuras:

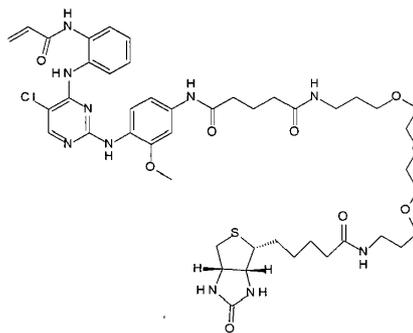
ES 2 805 359 T3



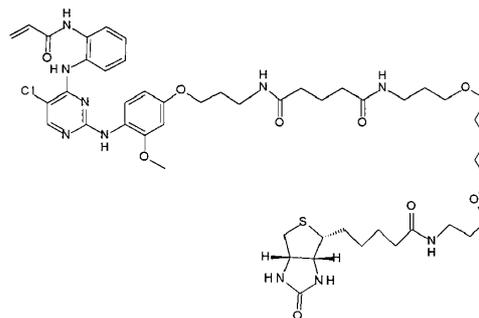
I-299



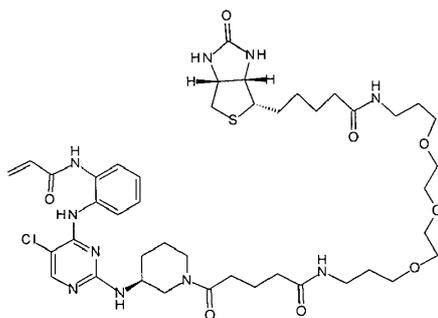
I-300



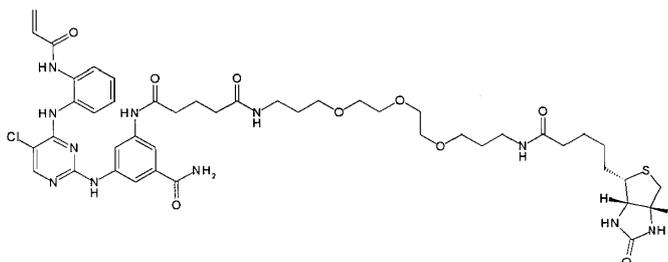
I-301



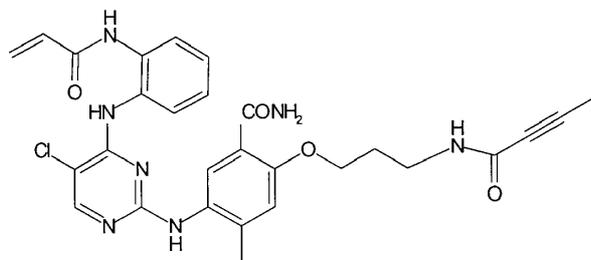
I-302



I-303

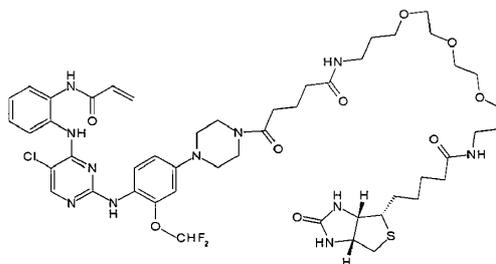


I-304



I-305

y



I-306

5

Se apreciará que muchos reactivos T^P-R^P están disponibles en el mercado. Por ejemplo, están disponibles numerosos reactivos de biotilación, p. ej., de Thermo Scientific que tienen longitudes de conexión variables. Dichos reactivos incluyen NHS-PEG₄-Biotina y NHS-PEG₁₂-Biotina.

10

En algunas realizaciones, las estructuras de sondas análogas a las ilustradas antes, se preparan usando restos inhibidores listos para click y restos -T^PR^P listos para click, como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto sonda proporcionada modifica covalentemente una conformación fosforilada de una proteína quinasa. En un aspecto, la conformación fosforilada de la proteína quinasa es una forma activa o inactiva de la proteína quinasa. En ciertas realizaciones, la conformación fosforilada de la proteína quinasa es una forma activa de dicha quinasa. En ciertas realizaciones, el compuesto sonda es permeable a las células.

15

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para determinar la ocupación de una proteína quinasa por un inhibidor irreversible proporcionado (es decir, un compuesto de cualquiera de las fórmulas

presentadas en el presente documento) en un paciente, que comprende proporcionar uno o más tejidos, tipos de células o un lisado de las mismas, obtenido de un paciente al que se le administró al menos una dosis de un compuesto de dicho inhibidor irreversible, poner en contacto dicho tejido, tipo de célula o lisado de la misma con un compuesto sonda para modificar covalentemente al menos una proteína quinasa presente en dicho lisado, y medir la cantidad de dicha proteína quinasa modificada covalentemente por el compuesto sonda para determinar la ocupación de dicha proteína quinasa por dicho compuesto en comparación con la ocupación de dicha proteína quinasa por dicho compuesto sonda. En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de ajustar la dosis del compuesto de las fórmulas presentadas en el presente documento para aumentar la ocupación de la proteína quinasa. En ciertas otras realizaciones, el método comprende además la etapa de ajustar la dosis del compuesto de las fórmulas presentadas en el presente documento para disminuir la ocupación de la proteína quinasa.

Como se usa en el presente documento, los términos "ocupación" u "ocupado" se refieren al grado en que una proteína quinasa es modificada por un compuesto inhibidor covalente proporcionado. Un experto en la materia apreciará que es deseable administrar la dosis más baja posible para lograr la ocupación eficaz deseada de la proteína quinasa.

En algunas realizaciones, la proteína quinasa a modificar es una o ambas de ERK1 y ERK2.

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

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para evaluar la eficacia de un inhibidor irreversible proporcionado en un mamífero, que comprende administrar un inhibidor irreversible proporcionado al mamífero, administrar un compuesto sonda proporcionado a tejidos o células aisladas del mamífero, o un lisado de las mismas, medir la actividad del resto detectable del compuesto sonda, y comparar la actividad del resto detectable con una referencia.

En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un método para evaluar la farmacodinámica de un inhibidor irreversible proporcionado en un mamífero, que comprende administrar un inhibidor irreversible proporcionado al mamífero, administrar un compuesto sonda presentado en el presente documento a uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, aislados del mamífero, y medir la actividad del resto detectable del compuesto sonda en diferentes tiempos de medición después de la administración del inhibidor.

En otras realizaciones más, la presente descripción proporciona un método para el marcaje in vitro de una proteína quinasa que comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto sonda descrito en el presente documento. En una realización, la etapa de poner en contacto comprende incubar la proteína quinasa con un compuesto sonda presentado en el presente documento.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para el marcaje in vitro de una proteína quinasa que comprende poner en contacto una o más células o tejidos, o un lisado de los mismos, que expresan la proteína quinasa con un compuesto sonda descrito en el presente documento.

En ciertas otras realizaciones, la presente descripción proporciona un método para detectar una proteína quinasa marcada que comprende separar proteínas, las proteínas que comprenden una proteína quinasa marcada por el compuesto sonda descrito en el presente documento, por electroforesis y detectar el compuesto sonda por fluorescencia.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para evaluar la farmacodinámica de un inhibidor irreversible proporcionado in vitro, que comprende incubar el inhibidor irreversible proporcionado con la proteína quinasa objetivo, añadir el compuesto sonda presentado en el presente documento a la proteína quinasa objetivo, y determinar la cantidad del objetivo modificado por el compuesto sonda.

En ciertas realizaciones, el compuesto sonda se detecta por unión a avidina, estreptavidina, neutravidina o captavidina.

En algunas realizaciones, la sonda se detecta por transferencia Western. En otras realizaciones, la sonda se detecta por ELISA. En ciertas realizaciones, la sonda se detecta por citometría de flujo.

En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un método para detectar el quinoma con inhibidores irreversibles, que comprende incubar uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, con un compuesto sonda biotinilado para generar proteínas modificadas con un resto de biotina, digerir las proteínas, capturar con avidina o un análogo de la misma, y realizar LC-MS-MS multidimensional para identificar proteínas quinasas modificadas por el compuesto sonda y los sitios de aducción de dichas quinasas.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para medir la síntesis de proteínas en células, que comprende incubar células con un inhibidor irreversible de la proteína objetivo, formar lisados de las células en tiempos de medición específicos e incubar dichos lisados celulares con un compuesto sonda de la invención para medir la aparición de proteínas libres durante un período prolongado de tiempo.

En otras realizaciones, la presente descripción proporciona un método para determinar un programa de dosificación en un mamífero para maximizar la ocupación de una proteína quinasa diana que comprende ensayar uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, aislado del mamífero, (derivado de, p. ej., esplenocitos, células B periféricas, sangre completa, ganglios linfáticos, tejido intestinal u otros tejidos) de un mamífero al que se le ha administrado un inhibidor irreversible proporcionado de cualquiera de las fórmulas presentadas en el presente documento, en donde la etapa de ensayo comprende poner en contacto dichos uno o más tejidos, tipos de células o un lisado de las mismas, con un compuesto sonda proporcionado y medir la cantidad de proteína quinasa modificada covalentemente por el compuesto sonda.

Ejemplos

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

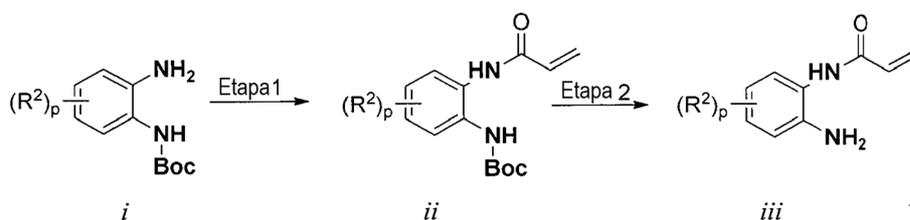
Los compuestos enantioenriquecidos de la invención se prepararon en forma enantioenriquecida usando materiales de partida quirales, o se separaron después de la reacción con un material de partida racémico, usando cromatografía quiral. Para compuestos preparados como mezclas racémicas o diastereoméricas, los isómeros individuales se pueden preparar en forma ópticamente pura usando materiales de partida quirales o realizando cromatografía quiral.

Los números de compuestos usados en los ejemplos a continuación corresponden a los números de compuestos expuestos en las tablas proporcionadas, véase antes. Los compuestos que no están definidos en las reivindicaciones se proporcionan como ejemplos de referencia.

Métodos generales para preparar ciertos compuestos intermedios

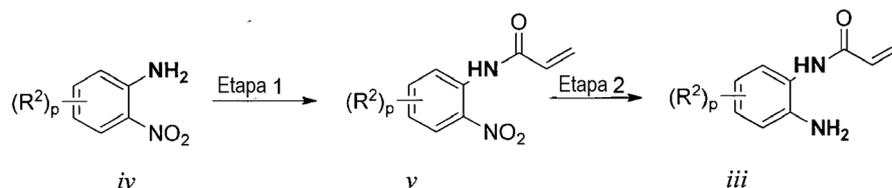
El esquema IA, a continuación, representa un método general para la preparación de ciertos compuestos intermedios para preparar compuestos de fórmula I, en donde el anillo A es fenilo y R^2 y p son como se definen y describen en el presente documento. En la etapa 1, el compuesto intermedio *i* se puede tratar con cloruro de acrililoilo (u otro reactivo adecuado para introducir el resto acrililoilo) para formar el compuesto intermedio *ii*. Como se representa en la etapa 2, el grupo protector BOC se puede eliminar después tratando *ii* con un ácido adecuado para formar el compuesto intermedio común *iii*. Un experto en la técnica reconocerá que el grupo protector BOC representado se puede reemplazar por otros grupos protectores de amina adecuados y después eliminar por métodos de desprotección adecuados conocidos en la técnica.

Esquema IA:



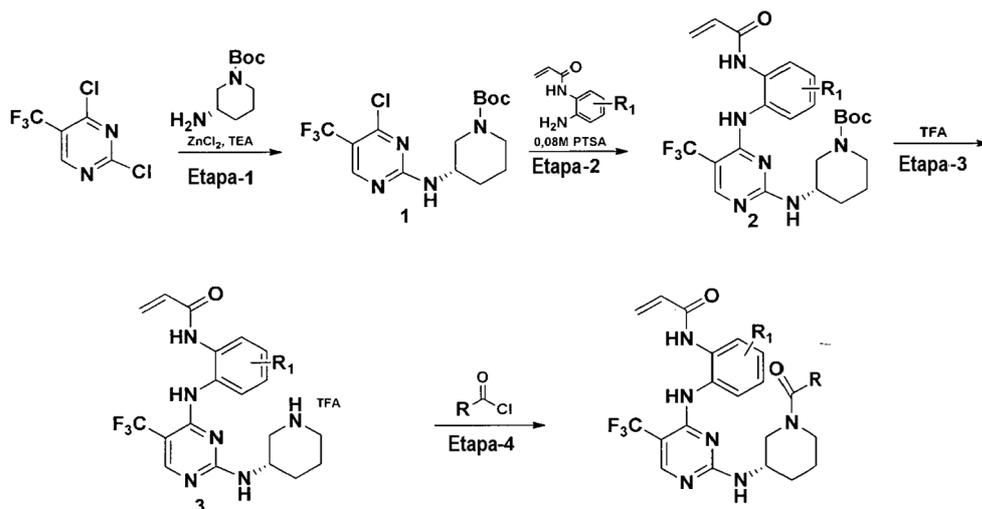
El esquema IB, a continuación, representa un método general alternativo para preparar ciertos compuestos intermedios para preparar compuestos de fórmula I, en donde el anillo A es fenilo y R^2 y p son como se definen y describen en el presente documento. En la etapa 1, el compuesto intermedio *iv* se puede tratar con cloruro de acrililoilo (u otro reactivo adecuado para introducir el resto acrililoilo) para formar el compuesto intermedio *v*. En la etapa 2, el resto nitro del compuesto intermedio *v* después se puede reducir a una amina para formar el compuesto intermedio común *iii*. Un experto en la técnica reconocerá que la etapa de reducción se puede lograr de varias maneras, incluido el tratamiento del compuesto intermedio *v* con Zn/NH_4Cl para formar un compuesto intermedio común *iii*.

Esquema IB:

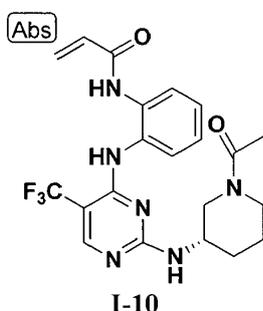


ES 2 805 359 T3

Se usó el método A para introducir primero la amina cíclica alifática en la posición C-2 de 5-CF₃-2,4-dicloropirimidina, seguido de la introducción de compuestos intermedios que llevan grupo funcional de sitio activo en la posición C-4. El enfoque sintético general se representa en el ejemplo 1 a continuación.

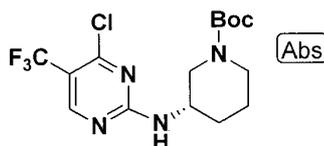


5 Ejemplo 1



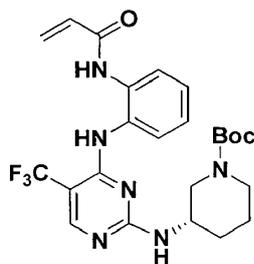
(S)-N-(2-(2-(1-acetilpiperidin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida: El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.

10 Etapa 1: (S)-3-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio 1)



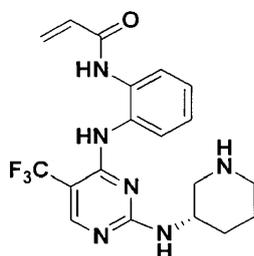
15 A una disolución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (5 g, 23 mmol) en dicloroetano: t-butanol (50 ml, 1:1) se añadió cloruro de zinc seco (3,7 g, 27 mmol) y trietilamina (2,52 g, 25 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h (el pH no debería ser >7). A esta mezcla, se añadió (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,9 g, 25 mmol) y se continuó agitando a t.a. durante 16 h. La TLC mostró la formación del compuesto mayoritario (R_f 0,2) y el otro isómero minoritario (R_f 0,25) y ~10% de material de partida en el sistema de disolvente de EtOAc: hexano al 15%. Los disolventes se evaporaron, y el producto bruto se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se agitó durante 5 min a t.a. para dar una masa gomosa amarillo pálido. La masa gomosa amarillo pálido bruta (6 g) se recogió en 60 ml de hexano y se agitó durante 10 min a t.a. para dar un sólido que se filtró inmediatamente para dar el compuesto puro deseado (5 g, 57%). MS m/z: 381,1 (ES+, M+H).

20 Etapa 2: (S)-3-(4-(2-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio 2)



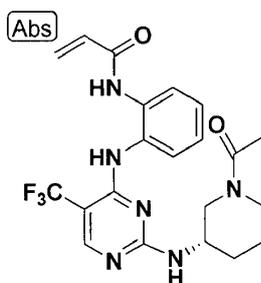
5 A una disolución de (S)-3-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 9,21 mmol) en PTSA 0,04 M en 1, 4-dioxano (50 ml) se añadió N-(2-aminofenil)acrilamida (2,79 g, 10,13 mmol, sal de TFA), y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado. (Sistema de TLC: metanol en diclorometano al 5%, $R_f = 0,3$). El 1,4-dioxano se evaporó y el producto bruto se diluyó con agua (2x30 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta el producto bruto (4,7 g), que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/DCM al 1% como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3 g, 64%). MS m/z: 507,3 (ES+, M+H).

10 Etapa 3: (S)-N-(2-(2-(piperidin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (Compuesto intermedio 3)



15 A una disolución de (S)-3-(4-(2-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g) en DCM (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C durante 10 min y se agitó a t.a. durante 2 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado. (Sistema de TLC: metanol en diclorometano al 15%, $R_f = 0,2$). La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se codestiló con DCM (3x 20 ml) y se lavó con éter dietílico (2x10 ml) para obtener la (S)-N-(2-(2-(piperidin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanquecino. (3 g, 97%). MS: m/z = 407,1 (ES+, M+H).

Etapa 4: (S)-N-(2-(2-(1-acetilpiperidin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida



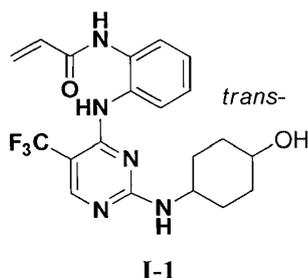
20 A una disolución de del compuesto intermedio 3 (1,5 g, 2,88 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trietilamina (0,291 g, 8,653 mmol) y cloruro de acetilo (0,216 g, 2,884 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. La TLC mostró que el material de partida había terminado. (Sistema de TLC: metanol en diclorometano al 5% ($R_f = 0,4$)). [Alternativamente, se usó anhídrido acético en lugar de cloruro de acetilo para proporcionar el compuesto del título].

25 La mezcla de reacción se diluyó con agua (2x30 ml), y se extrajo con DCM (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto bruto (1,1 g) que se purificó por prep-HPLC para obtener el compuesto deseado (430 mg, 35%). MS m/z: 449,6 (ES+, M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21-1,27 (m, 1H), 1,38-1,67 (m, 2H), 1,67-1,70 (t, 1H), 1,83-1,89 (s a, 1H), 1,94-1,96 (d, 1H, J = 8,01Hz), 2,01 (s, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,62-3,96 (m, 1H), 3,96-4,14 (m, 1H), 5,78-5,80 (d, 1H, J = 10,1Hz), 6,27-6,31 (d, 1H, J = 16,9Hz), 6,40-6,50 (dd, 1H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 8,14-8,24 (m, 1H), 8,20 (s, 2H), 10,30 (s, 1H).

30

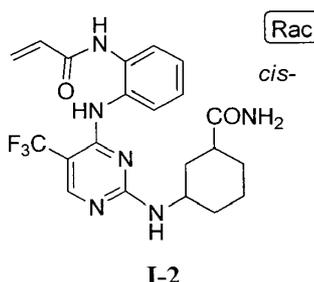
Ejemplo 2

ES 2 805 359 T3



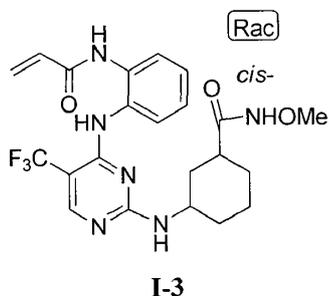
5 Trans-N-(2-((2-((4-hidroxiciclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-1** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por *trans*-4-aminociclohexanol. MS m/z: 422,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,01-1,07 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 4H), 1,74 (s, 4H), 4,47-4,48 (d, 1H), 5,78-5,81 (d, 1H, J=10,1Hz), 6,27-6,32 (d, 1H, J=17Hz), 6,42-6,46 (dd, 1H, J=6,8Hz y J=17Hz), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,36-7,38 (d, 1H, J=7,1Hz), 7,74-7,76 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 3



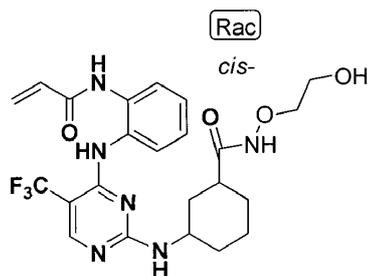
10 Rac-cis-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida. El compuesto **I-2** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por *cis*-3-aminociclohexanocarboxamida: MS m/z 449,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,0-1,3 (m, 5H), 1,50-1,78 (m, 4H), 2,0 (t, 1H), 3,40 (s, 1H), 5,77-5,81 (m, 1H), 6,28-6,32 (m, 1H), 6,42-6,49 (m, 1H), 6,62-6,65 (d, 1H, J = 11,8Hz), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,47-7,49 (d, 1H, J = 7,78Hz), 7,74-7,46 (d, 1H, J = 7,82Hz), 8,12 (s, 1H), 10,3 (s, 1H).

15 Ejemplo 4



20 Rac-cis-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-N-metoxiciclohexanocarboxamida: el compuesto **I-3** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por *cis*-3-amino-N-metoxiciclohexanocarboxamida. MS m/z: 479,4 (ES+, M+H). ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,31-1,43 (m, 5H), 1,71-1,74 (d, 1H, J=9Hz), 1,82-2,05 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 5,82-5,84 (d, 1H, J=8Hz), 6,39-6,46 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,73-7,74 (d, 1H, J=6,98Hz), 8,08 (s, 1H).

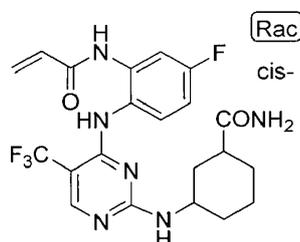
Ejemplo 5



I-4

5 Rac-cis-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexanocarboxamida: el compuesto I-4 se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por cis-3-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexanocarboxamida. MS m/z: 509,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,20-1,23 (m, 1H), 1,31-1,44 (m, 4H), 1,41-1,44 (m, 1H), 1,73-1,75 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 4H), 1,96-2,0 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,88-3,98(m, 2H), 5,82-7,83 (d, 1H, J=7,8Hz), 6,43-6,46 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,73-7,74 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

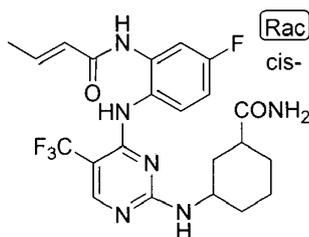
Ejemplo 6



I-5

10 Rac-cis-3-((4-((2-acrilamido-4-fluorofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida: el compuesto I-5 se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por cis-3-aminociclohexanocarboxamida, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida. MS m/z: 467,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,08-1,14 (m, 1H), 1,16-1,23 (m, 2H), 1,23-1,29 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 4H), 1,97-2,01 (m, 1H), 5,78-5,82 (dd, 1H, J=1,6, 11,8Hz), 6,25-6,31 (d, 1H, J=6,6, 15Hz), 6,42-6,49 (dd, 1H, J=10, 16,8Hz), 6,62-6,64 (d, 1H, J=10,3Hz), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,26-7,29 (dd, 1H, J=2,8, 10Hz), 7,45-7,47 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,61-7,67 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

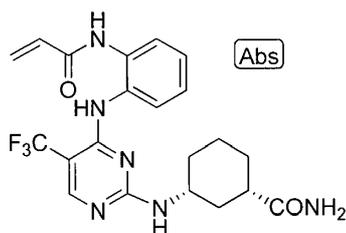
Ejemplo 7



I-6

20 Rac-(E)-3-((4-((2-(but-2-enamido)-4-fluorofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-*cis*-ciclohexanocarboxamida: el compuesto I-6 se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por *cis*-3-aminociclohexanocarboxamida, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (E)-N-(2-amino-5-fluorofenil)but-2-enamida. MS m/z: 481,4 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 0,98-1,18 (m, 3H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 4H), 1,85-1,87 (d, 3H, J=6,6Hz), 2,01-2,11 (m, 1H), 6,12-6,16 (d, 1H, J=15,4Hz), 6,62-6,64 (d, 1H, J=11.Hz), 6,83-6,87 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,44-7,46 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

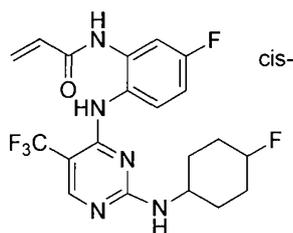
Ejemplo 8



I-7

(1S,3R)-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida: el compuesto **I-7** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (1S, 3R)-3-aminociclohexanocarboxamida. MS m/z: 449,2 (ES+, M+H).

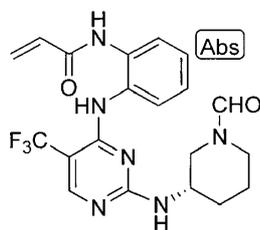
Ejemplo 9



I-8

N-(5-fluoro-2-((2-((cis-4-fluorociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-8** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por cis-4-fluorociclohexanamina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida. MS m/z: 442,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,3-1,6 (m, 6H), 1,82-1,85 (s a, 2H), 4,67 (s, 0,5H), 4,79 (s, 0,5H), 5,79-5,81 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 6,28(d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,42-6,49 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 7,02-7,11 (m, 1H), 7,29-7,31 (dd, J = 7,13, 9,75 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,15 (s a, 1H).

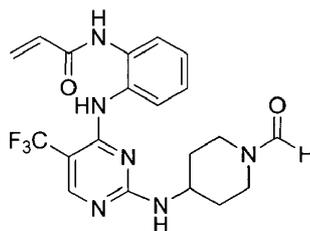
Ejemplo 10



I-9

(S)-N-(2-((2-((1-formilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-9** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el cloruro acético por ácido fórmico, HATU y DIPEA en la formación del enlace amida. MS m/z: 435,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,21-1,28 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,79-1,9 (m, 1H), 2,63-2,66 (m, 1H), 2,71-3 (m, 1H), 3,45-3,62 (m, 1H), 3,81-4 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,41-6,48 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,68-7,7 (m, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H), 8,15-8,22 (m, 2H), 10,26-10,32 (m, 1H).

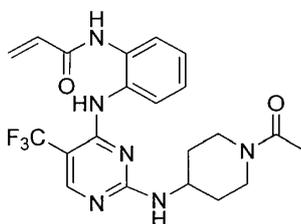
Ejemplo 11



I-11

5 N-(2-((2-((1-formilpiperidin-4-yl)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-yl)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-11** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo el cloruro acético por ácido fórmico, HATU y DIPEA en la etapa final de formación del enlace amida. MS m/z: 435,4 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,14-1,17 (m, 1H), 1,21-1,22 (m, 1H), 1,27-1,34 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 2,9 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,62-3,65 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,8 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,42-6,49 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,67-7,74 (dd, J = 7,8, 21,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 2H), 10,27 (d, J = 14,5 Hz, 1H).

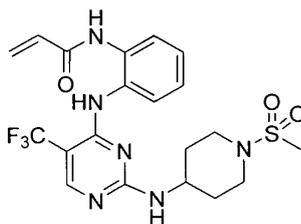
Ejemplo 12



I-12

15 N-(2-((2-((1-acetilpiperidin-4-yl)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-yl)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-12** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS m/z: 449,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,1-1,4 (m, 2H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,40-2,43 (m, 1H), 2,88 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,5 (s a, 1H), 3,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 5,8 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 17 Hz, 1H), 6,42-6,49 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,53 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,68-7,74 (dd, J = 7,7, 19,4 Hz, 1H), 8,14-8,2 (m, 2H), 10,26 (d, J = 16,8 Hz, 1H) Mezcla de rotámeros.

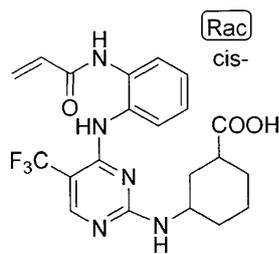
20 Ejemplo 13



I-13

25 N-(2-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-yl)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-yl)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-13** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y sustituyendo el cloruro acético por MsCl. MS m/z: 485,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,41-1,5 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,5 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 5,8 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,42-6,48 (m, 1H), 7,2-7,24 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,67-7,75 (dd, J = 8,2, 20,5 Hz, 1H), 8,15-8,2 (m, 2H), 10,29 (d, J = 13 Hz, 1H) Mezcla de rotámeros.

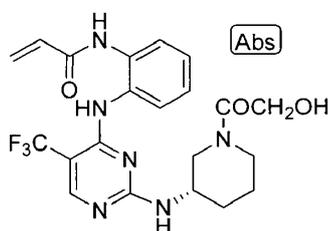
Ejemplo 14



I-14

Ácido Rac-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-cis-ciclohexanocarboxílico: el compuesto **I-14** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por *cis*-3-aminociclohexanocarboxilato de terc-butilo, y desprotección final del éster de t-butilo con TFA en DCM al 50%. MS m/z: 450,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,10-1,22 (m, 5H), 1,68-1,77 (m, 3H), 1,95-2,00 (m, 2H), 5,78-7,80 (d, 1H, J=10Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=5,9, 16,5Hz), 6,42-6,49 (dd, 1H, J=9,8, 16,7Hz), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,48-7,50 (d, 1H, J=7Hz), 7,72-7,75 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

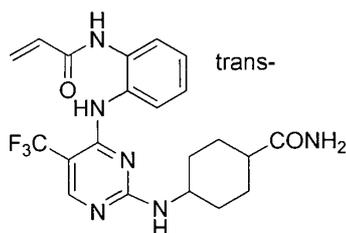
Ejemplo 15



I-15

(S)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-15** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 465,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,24-1,45 (s a, 1H), 1,45-1,67 (s a, 1H), 1,67-1,70 (d, 1H, J = 13,3Hz), 1,80-1,83 (d, 1H, J = 11,45Hz), 2,78-2,89 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 4,04-4,08 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 4,44-4,48 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 5,78-5,80 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,27-6,32 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 6,41-6,48 (dd, 1H, J=10,1, 16,0Hz), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,54 (s a, 1H), 7,68-7,04 (m, 1H), 8,16-8,23 (m, 2H), 10,28 (s, 1H).

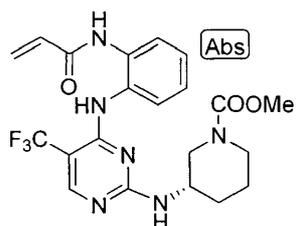
Ejemplo 16



I-16

4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-trans-ciclohexanocarboxamida: el compuesto **I-16** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por trans-4-aminociclohexanocarboxamida. MS m/z: 449,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,13-1,22 (m, 4H), 1,30-1,4 (m, 1H), 1,69-1,71 (d, 2H, J=9,8Hz), 1,81-1,83 (d, 2H, J=10,4Hz), 1,94-2,0 (m, 1H), 5,78-7,81 (d, 1H, J=10,1Hz), 6,26-6,32 (dd, 1H, J=7,2, 16,9Hz), 6,43-6,49 (dd, 1H, J=10,1, 16,8Hz), 6,63 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,38-7,40 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

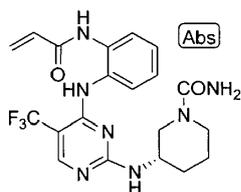
Ejemplo 17



I-17

5 (S)-Metilo 3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino) piperidina-1-carboxilato: el compuesto **I-17** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el cloruro acético por ClCOOCH₃. MS m/z: 465,2 (ES+, M+H).

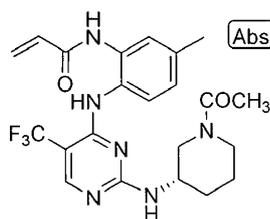
Ejemplo 18



I-18

(S)-3-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piperidina-1-carboxamida: el compuesto **I-18** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el cloruro acético por TMSNCO. MS m/z: 450,2 (ES+, M+H).

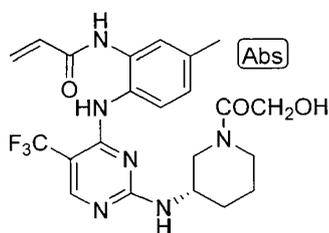
10 Ejemplo 19



I-19

15 (S)-N-(2-((2-((1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-19** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 463,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (s a, 1H), 1,42 (s a, 2H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,84 (s a, 1H), 1,92-2,01(m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,5-2,8 (m, 1H), 2,8-3,04 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,96-4,13 (m, 1H), 5,76-5,79 (dd, J=1,4, 10,2Hz, 1H), 6,28 (d, J=16,8Hz, 1H), 6,4-6,47(dd, J=10,2, 16,9Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,40-7,68 (m, 2H), 7,91-8,23 (m, 2H), 10,26 (s a, 1H).

Ejemplo 20



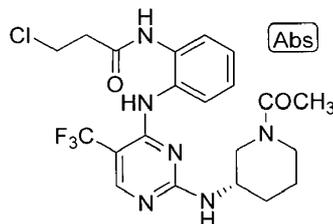
I-20

20 (S)-N-(2-((2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-20** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 479,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,47 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,83-1,86 (m, 2H), 2,31 (s,

ES 2 805 359 T3

3H), 2,81 (m, 1H), 3,42-3,44 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 4,01-4,08 (m, 2H), 4,24 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 5,76-5,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,26-6,30 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07-7,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90-8,29 (m, 2H), 8,13-8,22 (m, 2H), 10,27 (s, 1H).

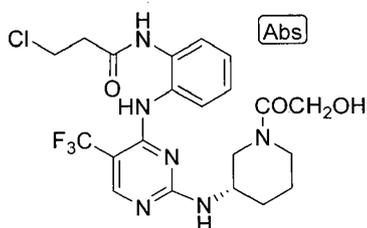
Ejemplo 21



I-21

(S)-N-(2-((2-((1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)-3-cloropropanamida: el compuesto **I-21** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-3-cloropropanamida. MS m/z: 485,6 (ES+, M+H). ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,59 (m, 1H), 1,63-1,64 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,13 (s, 2H), 2,80-2,90 (m, 3H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,85-3,88 (m, 3H), 4,88 (s a, 1H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,62-7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28-8,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

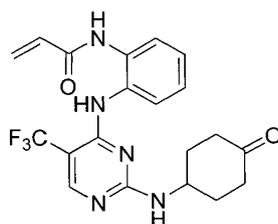
Ejemplo 22



I-22

(S)-3-Cloro-N-(2-((2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)propanamida: el compuesto **I-22** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-3-cloropropanamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 501,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,47 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,85-2,0 (m, 1H), 2,89 (s a, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,40-3,57 (m, 2H), 3,69 (s a, 1H), 3,87 (t, J=5,2Hz, 4H), 4,25 (s, 1H), 7,30-7,47 (m, 3H), 7,62 (d, J=5,8Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

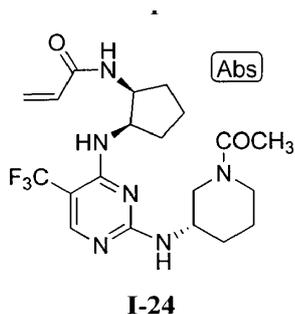
Ejemplo 23



I-23

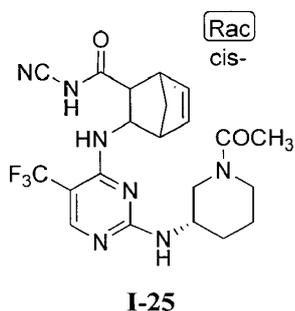
N-(2-((2-((4-Oxociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-23** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminociclohexanona. MS m/z 420,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,62-1,66 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 3H), 2,48-2,49 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 5,80 (d, J=10,3Hz, 1H), 6,30 (d, J=16,6Hz, 1H), 6,42-6,49 (dd, J=10,2, 17,1Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,60 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,65-7,79 (m, 1H), 8,10-8,25 (m, 2H), 10,28 (d, J=16Hz, 1H). Mezcla de rotámeros.

Ejemplo 24



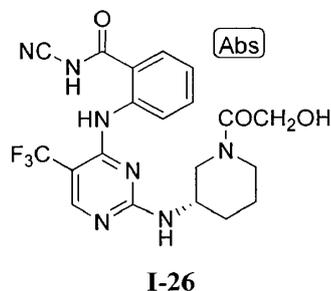
5 N-((1S,2S)-2-((2-(((S)-1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclopentil)acrilamida: el compuesto **I-24** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-((1S,2S)-2-aminociclopentil)acrilamida. MS m/z: 441,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 25



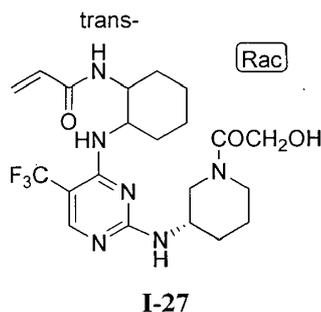
10 Rac-3-((2-(((S)-1-acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-cis-amino)-N-cianobiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida: el compuesto **I-25** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por cis-3-amino-N-cianobiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida. MS m/z: 464,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 26



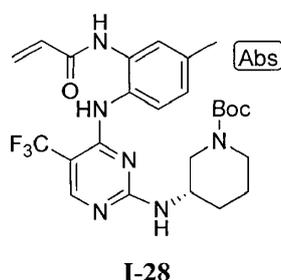
15 (S)-N-Ciano-2-((2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)benzamida: el compuesto **I-26** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por 2-amino-N-cianobenzamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 464,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,42-1,58 (m, 2H), 1,74-176 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,75-4,08 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,47 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,36 (s a, 1H), 12,38 (s a, 1H).

Ejemplo 27



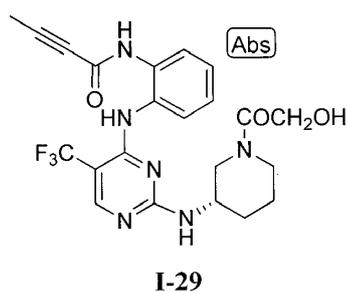
Rac-N-(2-((2-(((R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-trans-ciclohexil)acrilamida: el compuesto **I-27** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-trans-2-aminociclohexilacrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 471,6 (ES⁺, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,12-1,37 (m, 4H), 1,40-1,59 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 3H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,83-3,0 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,75-3,95 (m, 2H), 3,95-4,19 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 2H), 5,52-5,58 (m, 1H), 6,0-6,25 (m, 2H), 6,37 (d, J=32,1Hz, 1H), 7,11-7,47 (m, 1H), 7,95-8,18 (m, 2H). Mezcla de diastereoisómeros.

Ejemplo 28

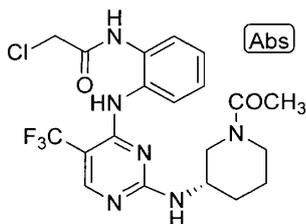


(S)-3-((4-((2-acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: el compuesto **I-28** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 519,5 (ES⁻, M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22-1,27 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,66-1,7 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,27-2,29 (m, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,51-3,90 (m, 2H), 5,78 (d, J=10,0Hz, 1H), 6,26-6,31 (d, J=16,8Hz, 1H), 6,4-6,47 (dd, J=10,1, 16,8Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 1H), 6,63 (d, J=6,3Hz, 1H), 7,95-8,19 (m, 2H), 10,20 (d, J=33,1Hz, 1H). Mezcla de rotámeros

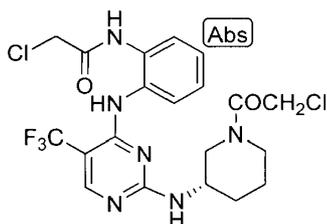
Ejemplo 29



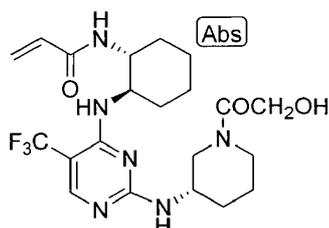
(S)-N-(2-((2-(((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)but-2-inamida: el compuesto **I-29** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)but-2-inamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 477,5 (ES⁺, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,70-2,95 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,60-3,86 (m, 2H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,45-4,49 (m, 1H), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,56 (s a, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,76 (d, J=6,7Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,24 (d, J=13,4 Hz, 1H), 10,66 (s a, 1H).

Ejemplo 30**I-30**

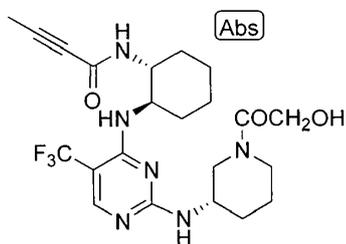
(S)-N-(2-((2-((1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-cloroacetamida. El compuesto **I-30** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-2-cloroacetamida. MS m/z: 471,0 (ES+, M+H).

Ejemplo 31**I-31**

(S)-2-Cloro-N-(2-((2-((1-(2-cloroacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acetamida: el compuesto **I-31** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-2-cloroacetamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂Cl. MS m/z: 505,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 32**I-32**

N-((1R,2R)-2-((2-(((S)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida: el compuesto **I-32** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 471,6 (ES+, M+H).

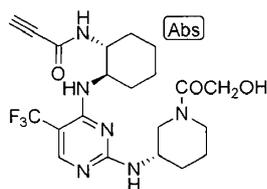
Ejemplo 33**I-33**

N-((1R,2R)-2-((2-(((S)-1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)but-3-inamida: el compuesto **I-33** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por

ES 2 805 359 T3

N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)but-2-inamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 483,2 (ES+, M+H).

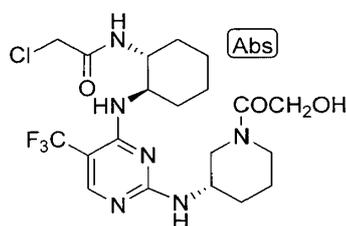
Ejemplo 34



I-34

- 5 N-((1R,2R)-2-((2-(((S)-1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)propiolamida: el compuesto **I-34** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la -((1R,2R)-2-aminociclohexil)but-2-inamida por N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)propiolamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 469,2 (ES+, M+H).

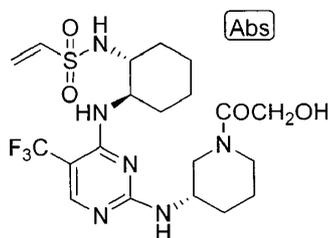
Ejemplo 35



I-35

- 10 2-Cloro-N-((1R,2R)-2-((2-(((S)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acetamida: el compuesto **I-35** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)but-2-inamida por N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-cloroacetamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 493,1 (ES+, M+H).

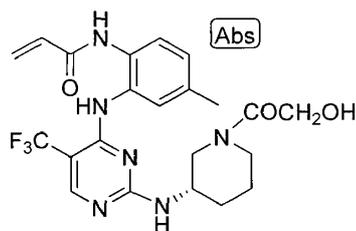
- 15 **Ejemplo 36**



I-36

- 20 N-((1R,2R)-2-((2-(((S)-1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)etenosulfonamida: el compuesto **I-36** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)but-2-inamida por N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)etenosulfonamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 507,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 37

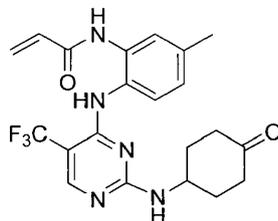


I-37

ES 2 805 359 T3

(S)-N-(2-((2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-4-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-37** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-4-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 478,1 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,72-2,88 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,83-3,96 (m, 1H), 4,04 (s a, 1H), 4,25-4,39 (m, 1H), 5,75 (d, J=10,1Hz, 1H), 6,26-6,30 (dd, J=8,4, 16,2Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J=10,3, 16,2Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 1H), 7,45-7,65 (m, 1H), 8,16-8,23 (m, 2H), 10,27 (d, J=21,4Hz, 1H). Mezcla de rotámeros.

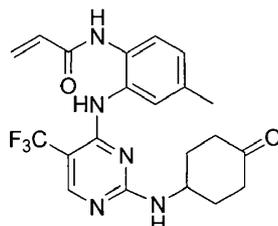
Ejemplo 38



I-38

N-(5-Metil-2-((2-((4-oxociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida El compuesto **I-38** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminociclohexanona, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 434,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,64 (s a, 2H), 1,99 (s a, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s a, 3H), 3,77 (s, 1H), 5,78 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 17 Hz, 1H), 6,41-6,47 (dd, J=10,1, 16,8 Hz, 1H), 7,08 (s a, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 10,2 (s a, 1H).

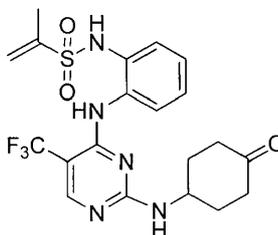
Ejemplo 39



I-39

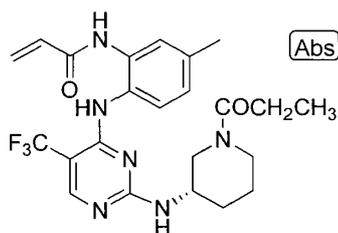
N-(4-Metil-2-((2-((4-oxociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-39** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminociclohexanona, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-4-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 434,6 (ES+, M+H). ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,69-1,79 (m, 2H), 2,15 (s a, 2H), 2,33-2,39 (s a, 4H), 2,41 (s, 3H), 3,95 (s a, 1H), 5,79-5,82 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,37-6,44 (m, 2H), 7,09-7,12 (dd, J = 1,1, 6,7 Hz, 1H), 7,21-7,27 (dd, J = 8, 17 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo 40

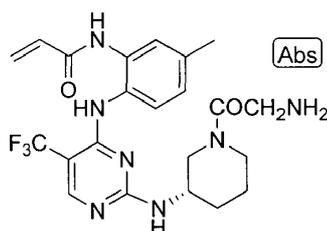


I-40

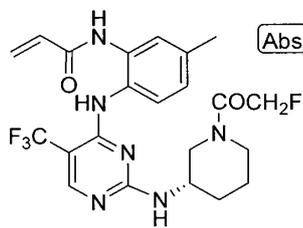
N-(2-((2-((4-Oxociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)prop-1-eno-2-sulfonamida: el compuesto **I-40** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminociclohexanona, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)prop-1-eno-2-sulfonamida. MS m/z: 470,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,66-1,73 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,06 (s a, 2H), 2,22-2,32 (s a, 4H), 3,84 (s a, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,16-8,24 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,48 (d, J = 14,0Hz, 1H). Mezcla de rotámeros.

Ejemplo 41**I-41**

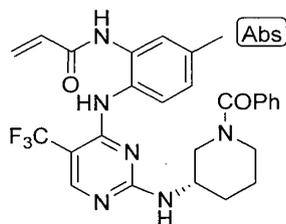
5 (S)-N-(5-Metil-2-((2-((1-propionilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-41** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por CH₃CH₂CO₂H, HATU y DIPEA en la etapa final de formación del enlace amida. MS m/z: 477,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 42**I-42**

10 (S)-N-(2-((2-((1-(2-Aminoacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-42** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, sustituyendo el cloruro acético por N-Boc-glicina, HATU y DIPEA en la etapa final de formación del enlace amida, seguido de desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 478,3 (ES+, M+H).

Ejemplo 43**I-43**

15 (S)-N-(2-((2-((1-(2-Fluoroacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-43** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ácido 2-fluoroacético, HATU y DIPEA en la etapa final de formación del enlace amida. MS m/z: 481,4 (ES+, M+H).

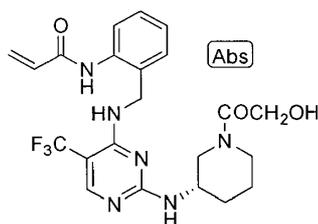
Ejemplo 44**I-44**

20 (S)-N-(2-((2-((1-Benzoilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-44** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-

ES 2 805 359 T3

metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ácido benzoico, HATU y DIPEA en la etapa final de formación del enlace amida. MS m/z: 525,2 (ES+, M+H).

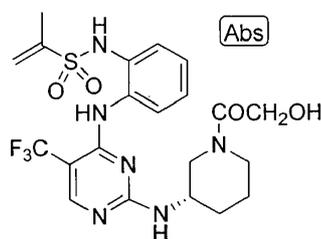
Ejemplo 45



I-45

- 5 (S)-N-(2-(((2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)acrilamida: el compuesto **I-45** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-(aminometil)fenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 479,3 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (m, 1H), 1,32-1,34 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,67-1,89 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 5,74 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,24 (d, J=16,2Hz, 1H), 6,52-6,59 (m, 1H), 7,08-7,36 (m, 5H), 7,43-7,51 (m, 1H), 8,01-8,12 (m, 1H), 9,55 (d, J=33Hz, 1H). Mezcla de rotámeros

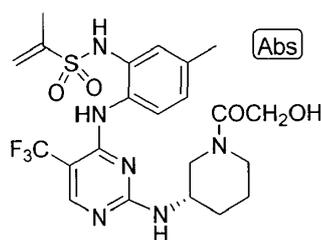
Ejemplo 46



I-46

- 15 (S)-N-(2-(((2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)prop-1-eno-2-sulfonamida: el compuesto **I-46** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)prop-1-eno-2-sulfonamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 515,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,48 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 4,07-4,12 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,90-8,29 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,55-8,59 (m, 1H), 9,47 (d, J= 8,3Hz, 1H). Mezcla de rotámeros.

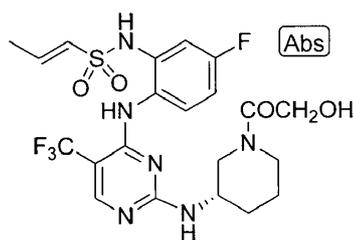
Ejemplo 47



I-47

- 25 (S)-N-(2-(((2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)prop-1-eno-2-sulfonamida: el compuesto **I-47** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)prop-1-eno-2-sulfonamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 529,5 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,47 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,83-2,93 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,90-8,29 (m, 1H), 8,08-8,29 (m, 2H), 9,38 (d, J= 22,0Hz, 1H). Mezcla de rotámeros.

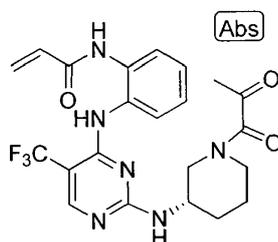
Ejemplo 48



I-48

5 (S,E)-N-(5-Fluoro-2-((2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)prop-1-eno-1-sulfonamida: el compuesto **I-48** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (E)-N-(2-amino-5-fluorofenil)prop-1-eno-1-sulfonamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 575,2 (ES+, M+H).

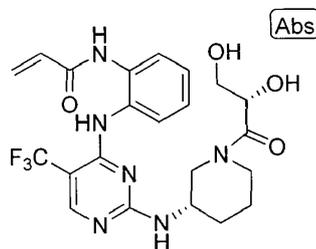
Ejemplo 49



I-49

10 (S)-N-(2-((2-((1-(2-Oxopropanoil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-49** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el cloruro acético por CH₃COCOOH, HATU y DIPEA en la etapa final de formación de amida. MS m/z: 477,1 (ES+, M+H).

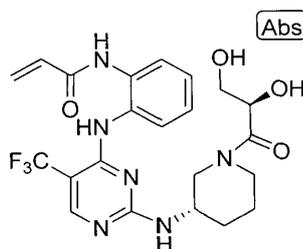
Ejemplo 50



I-50

15 N-(2-((2-(((S)-1-((S)-2,3-Dihidroxiopropanoil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-49** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el cloruro acético por ácido (S)-2,3-dihidroxiopropanoico, HATU y DIPEA en la etapa final de formación de amida. MS m/z: 495,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 51

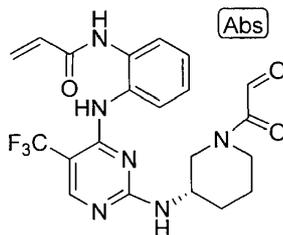


I-51

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-(((S)-1-((R)-2,3-Dihidroxiopropanoil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-51** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el cloruro acético por ácido (R)-2,3-dihidroxiopropanoico, HATU y DIPEA en la etapa final de formación de amida. MS m/z: 495,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 52

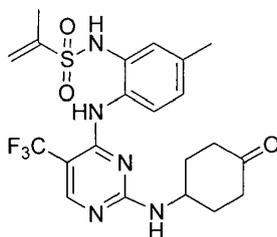


I-52

5

(S)-N-(2-((2-((1-(2-Oxoacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-52** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el ácido acético por ácido (R)-2,3-dihidroxiopropanoico, seguido de escisión oxidativa con NaIO₄. MS m/z: 463,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 53



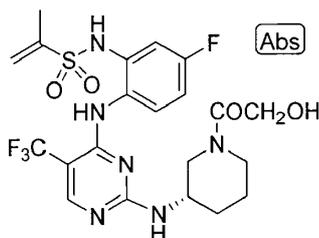
I-53

10

N-(5-Metil-2-((2-((4-oxociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)prop-1-eno-2-sulfonamida: el compuesto **I-53** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminociclohexanona, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)prop-1-eno-2-sulfonamida. MS m/z: 484,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,65 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,25 (s a, 7H), 3,84 (s a, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,22-8,29 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

15

Ejemplo 54



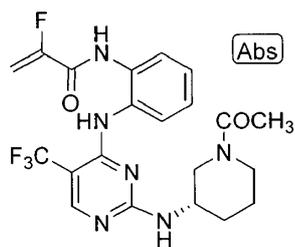
I-54

20

(S)-N-(5-Fluoro-2-((2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)prop-1-eno-2-sulfonamida: el compuesto **I-54** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)prop-1-eno-2-sulfonamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc y LiOH, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 533,5 (ES+, M+H). ¹H RMN: (DMSO-*d*₆) δ 1,46 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,88-2,90 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 2H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,94-7,12 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,90-8,29 (s a, 1H), 8,21-8,29 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

25

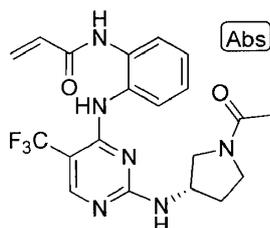
Ejemplo 55



I-55

(S)-N-(2-((2-((1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-fluoroacrilamida: el compuesto **I-55** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-2-fluoroacrilamida. MS m/z: 467,1 (ES+, M+H).

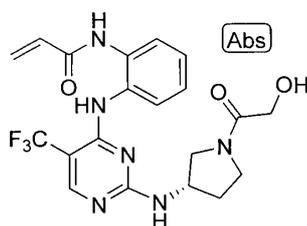
Ejemplo 56



I-56

(S)-N-(2-((2-((1-Acetilpirrolidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-56** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS m/z: 435,1 (ES+, M+H).

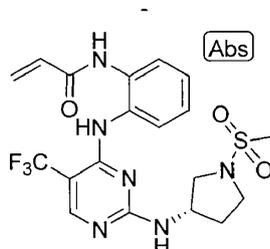
Ejemplo 57



I-57

(S)-N-(2-((2-((1-(2-Hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-57** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con LiOH acuoso. MS m/z: 451,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 58

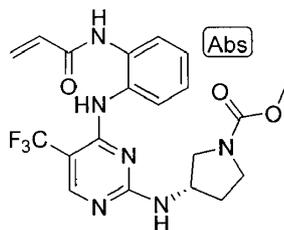


I-58

ES 2 805 359 T3

(S)-N-(2-((2-((1-(Metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-58** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo el cloruro acético por MsCl. MS m/z: 471,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 59

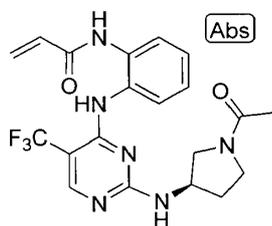


I-59

5

(S)-3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de metilo: el compuesto **I-59** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOOCH₃. MS m/z: 451,1 (ES+, M+H).

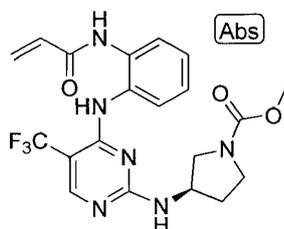
10 Ejemplo 60



I-60

(R)-N-(2-((2-((1-Acetilpirrolidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-60** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS m/z: 435,2 (ES+, M+H).

15 Ejemplo 61

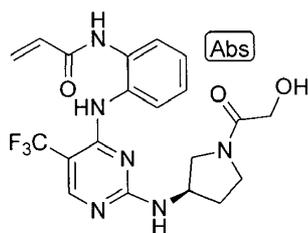


I-61

(R)-3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de metilo: el compuesto **I-61** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOOCH₃. MS m/z: 435,2 (ES+, M+H).

20

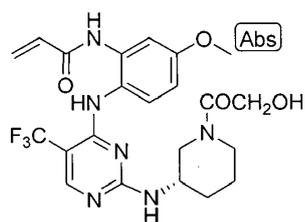
Ejemplo 62



I-62

5 (R)-N-(2-((2-((1-(2-Hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto I-62 se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 451,1 (ES⁺, M+H).

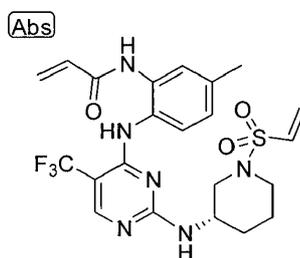
Ejemplo 63



I-64

10 (S)-N-(2-((2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto I-64 se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por ClCOCH₂OAc, seguido de hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 495,2 (ES⁺, M+H).

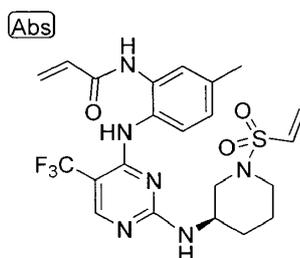
Ejemplo 64



I-277

15 (S)-N-(5-Metil-2-((5-(trifluorometil)-2-((1-(vinilsulfonil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto I-277 se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por cloruro de 2-cloroetanosulfonilo. MS m/z: 511,1 (ES⁺, M+H).

Ejemplo 65

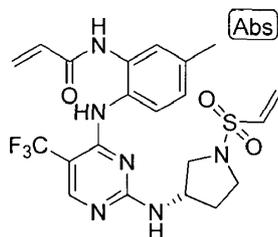


I-278

ES 2 805 359 T3

5 (R)-N-(5-Metil-2-((5-(trifluorometil)-2-((1-(vinilsulfonil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-278** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por cloruro de 2-cloroetanosulfonilo. MS m/z: 511,1 (ES+, M+H).

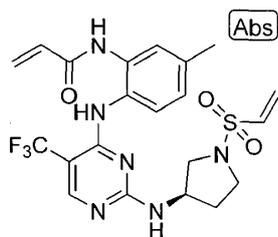
Ejemplo 66



I-279

10 (S)-N-(5-Metil-2-((5-(trifluorometil)-2-((1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-279** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por cloruro de 2-cloroetanosulfonilo. MS m/z: 497,1 (ES+, M+H).

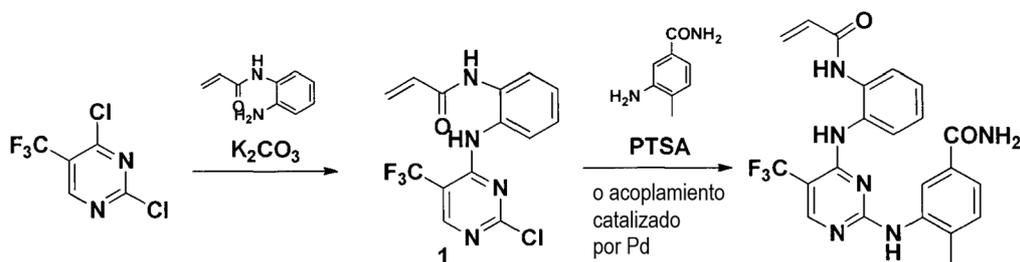
Ejemplo 67



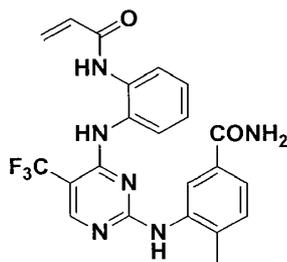
I-280

15 (R)-N-(5-Metil-2-((5-(trifluorometil)-2-((1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-280** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo el cloruro acético por cloruro de 2-cloroetanosulfonilo. MS m/z: 497,1 (ES+, M+H).

20 El método B introduce primero la anilina en la posición C-4 del sistema de pirimidina, seguido de acoplamiento de una segunda anilina o grupo amina alifático en la posición C-2 de la pirimidina. Las secuencias de reacción generales se describen a continuación.



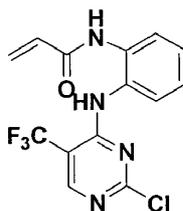
Ejemplo 68



I-68

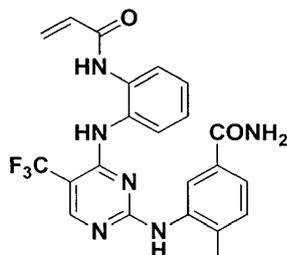
3-(4-(2-Acrlamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzamida: El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y productos intermedios descritos a continuación

- 5 Etapa 1: N-(2-(2-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (Compuesto intermedio 1)



10 A una disolución agitada de N-(2-aminofenil)acrilamida (3,6 g, 22,2 mmol) en dimetilacetamida (25 ml) se añadió carbonato de potasio (6,34 g, 46,0 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó durante 15 min. A esta mezcla de reacción se añadió, 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (4,8 g, 22,2 mmol), y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. La TLC
15 mostró que el material de partida había terminado y la formación de dos isómeros (sistema de TLC: acetato de etilo/hexano al 30%). La mezcla de reacción se diluyó con agua (2x50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el producto bruto (7 g). Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano al 20% y posteriormente se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto intermedio 1 deseado en forma de un sólido blanco (1,1 g, 14%). MS: m/z 343,1 (ES+, M+H).

Etapa 2: Método de acoplamiento catalizado por ácido: 3-(4-(2-Acrlamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzamida



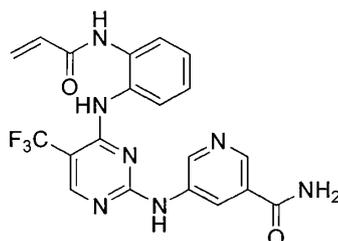
20 A una disolución de compuesto intermedio 1 (1 g, 2,923 mmol) en disolución de PTSA 0,04 M en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 3-amino-4-metilbenzamida (526 mg, 3,5076 mmol), y la mezcla se agitó a 95°C durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado. (Sistema de TLC: Metanol/DCM al 10%, (R_f): 0,6). La mezcla de reacción se absorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna usando metanol/DCM al 4% como eluyentes. El sólido blanquecino resultante se agitó en una mezcla de DCM: EtOAc: éter dietílico (10 ml:10 ml:30 ml) durante 10 min, después se filtró y se secó a vacío para obtener 596 mg del compuesto deseado (44%). ¹H RMN
25 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,15 (s, 3H), 5,78-5,81 (dd, 1H, J= 1,9, 10,0Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J= 2,0, 17,0 Hz), 6,40-6,46 (dd, 1H, J= 10,0, 16,9 Hz), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,13-7,15 (d, 1H, J= 7,5Hz), 7,19-7,21 (dd, 1H, J= 7,9Hz), 7,32 (s a, 1H), 7,57-7,59 (dd, 1H, J= 1,6, 7,6Hz), 7,66-7,68 (d, 1H, J= 8Hz), 7,88-7,91 (d, 2H, J= 11,4Hz), 8,21 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,12 (s a, 1H) 10,3 (s, 1H). MS: m/z 457,3 (ES+, M+H).

30 Etapa 2: Método de acoplamiento catalizado por Pd: 3-(4-(2-Acrlamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzamida. Alternativamente, la etapa 2 se llevó a cabo como sigue: A una disolución de 3-amino-4-metilbenzamida (20 mg, 0,13 mmol), compuesto intermedio 1 (34 mg, 0,10 mmol), y Na₂CO₃ (44 mg, 0,40 mmol) en 1 ml de alcohol terc-amílico desgasificado, se añadió tris-dibencilamino-dipaladio (5,0 mg, 5,5 μmol) y Dave Phos (7,5 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó de nuevo con argón, después se calentó a 100°C durante 1 h. La LC-MS confirmó la finalización de la reacción. Después de tratamiento con EtOAc/agua, el residuo se purificó por

ES 2 805 359 T3

cromatografía en columna en gel de sílice, usando un sistema de gradiente de heptanos/EtOAc, dando un sólido blanco pálido 23 mg (50%). MS: m/z 457,3 (ES+, M+H).

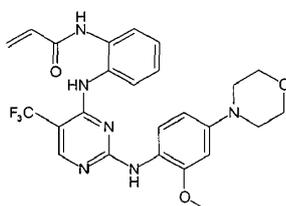
Ejemplo 69



I-63

- 5 5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)nicotinamida: el compuesto **I-63** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-aminonicotinamida. MS m/z: 444,1 (ES+, M+H).

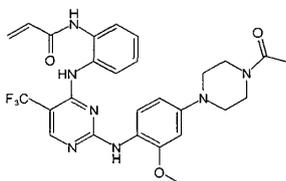
Ejemplo 70



I-65

- 10 N-(2-((2-((2-Metoxi-4-morfolinofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-65** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-4-morfolinoanilina: MS m/z 515,3 (ES+, M+H).

Ejemplo 71



I-66

- 15 N-(2-((2-((4-Acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-66** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona: MS m/z 556,2 (ES+, M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2,04 (s, 3H), 3,03-3,05 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,8, 10,0Hz), 6,26-6,31 (m, 2H), 6,41-6,47 (dd, 1H, J=10,0, 16,8Hz), 6,60 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,36-7,38 (dd, 1H, J=8,5Hz), 7,67-7,68 (d, 1H, J=6Hz), 8,16 (s, 1H), 8,21-8,23 (d, 2H, J=9,7Hz), 10,28 (s, 1H).

Ejemplo 72

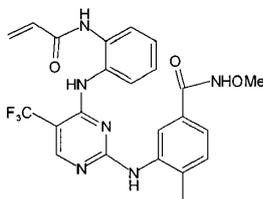


I-67

ES 2 805 359 T3

3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-N,4-dimetoxibenzamida. El compuesto **I-67** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N,4-dimetoxibenzamida: MS m/z 503,2 (ES+, M+H); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,69 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,9, 10Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=1,9, 17,0Hz), 6,40-6,47 (dd, 1H, J=2,0, 17,0Hz), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,17-7,19 (d, 1H, J=7,33Hz), 7,50-7,52 (dd, 1H, J=1,9, 7,5 Hz), 7,65-7,67 (d, 1H, J=7,5Hz), 7,93 (s, 1H), 8,27-8,30 (d, 2H, J=14,6Hz), 8,60 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

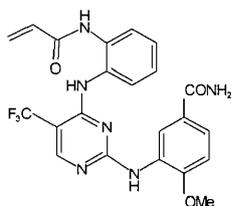
Ejemplo 73



I-69

3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-N-metoxi-4-metilbenzamida. El compuesto **I-69** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida: MS m/z 487,4 (ES+, M+H); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2,16 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,78-7,81 (dd, 1H, J=1,9, 10,0Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=1,9, 16,9Hz), 6,40-6,47 (dd, 1H, J=10, 16,9Hz), 7,0 (s, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H, J=7,0Hz), 7,14-7,16 (d, 1H, J=7,0Hz), 7,22-7,24 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,44-7,47 (dd, 1H, J=1,6, 7,8Hz), 7,62-7,64 (d, 1H, J=8Hz), 7,75 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,14 (s, 1H) 10,3 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

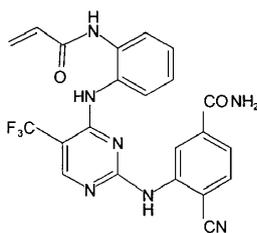
15 Ejemplo 74



I-70

3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxibenzamida. El compuesto **I-70** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-metoxibenzamida: MS m/z 473,3 (ES+, M+H); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,78 (s, 3H), 5,77-5,80(dd, 1H, J=1,9, 10,0Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=2,0, 17,0 Hz), 6,40-6,47 (dd, 1H, J=10,0 17,0 Hz), 7,03-7,05 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

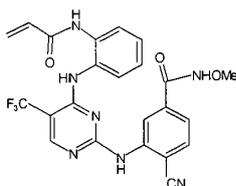
Ejemplo 75



I-71

3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-cianobenzamida. El compuesto **I-71** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-cianobenzamida: MS m/z 468,1 (ES+, M+H); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 5,78-5,81 (dd, 1H, J=1,9,10,0 Hz), 6,27-6,32 (dd, 1H, J=2,0, 16,0 Hz), 6,40-6,47 (dd, 1H, J=10,0, 16,9Hz), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,18-7,20 (dd, 1H, J=1,5, 7,8Hz), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,70-7,72 (dd, 1H, J=1,5, 7,8Hz), 7,81-7,83 (d, 1H, J=8Hz), 7,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,35-8,38 (d, 2H, J=9Hz), 9,88 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

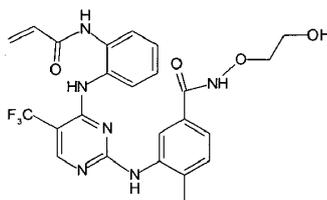
Ejemplo 76



I-72

- 3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-ciano-N-metoxibenzamida. El compuesto **I-72** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-ciano-N-metoxibenzamida: MS m/z 498,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 3,83 (s, 3H), 5,81-5,84 (dd, 1H, J=3,2, 8,59Hz), 6,38-6,49 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 3H), 7,55-7,57 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,58-7,60 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,70-7,72 (d, 1H, J=8Hz), 8,01(d, 1H, J=1,36Hz), 8,32 (s, 1H).

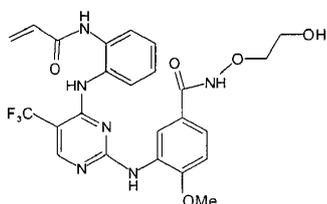
Ejemplo 77



I-73

- 3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-4-metilbenzamida. El compuesto **I-73** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)-4-metilbenzamida: MS m/z 517,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,16 (s, 3H), 3,60 (c, 2H, J=10,3, 16,9Hz), 3,90-3,93 (t, 2H, J=5,6Hz), 4,75 (t, 1H, J=5,7Hz), 5,78-5,81 (dd, 1H, J=2,0, 10,0Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=2,0, 17,0 Hz), 6,40-6,50 (dd, 1H, J=10,1, 17,0 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,06-7,10 (t, 1H, J=7,8, 14,5Hz), 7,14-7,16 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,22-7,24 (d, 1H, J=8Hz), 7,46-7,49 (dd, 1H, J=1,6, 7,9Hz), 7,62-7,64 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H) 10,3 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

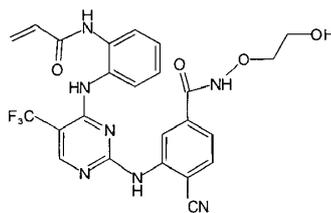
Ejemplo 78



I-74

- 3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzamida. El compuesto **I-74** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzamida: MS m/z 533,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,58-3,59 (d, 2H, J=4,8Hz), 3,80 (s, 3H), 3,90-3,91 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,77-7,80 (dd, 1H, J=1,9, 10,0 Hz), 6,21-6,31 (dd, 1H, J=1,9, J=17,0 Hz), 6,40-6,47 (dd, 1H, J=10,0, 17,0 Hz), 7,07-7,19 (m, 4H), 7,52-7,55 (d, 1H, J=2,0, 8,5Hz), 7,65-7,67 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

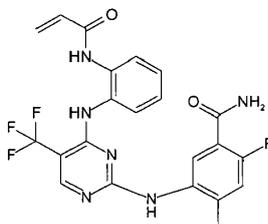
Ejemplo 79



I-75

- 5 3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-ciano-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida. El compuesto **I-75** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-ciano-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida: MS m/z 528,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 3,79-3,81 (t, 2H, J=4,7, 9,1Hz), 4,10 (m, 2H), 5,81-5,84 (dd, 1H, J=3,2, 8,6 Hz), 6,38-6,49 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,28-7,30 (d, 1H, J=6,6Hz), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,70-7,72 (d, 1H, J=8Hz), 8,0 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

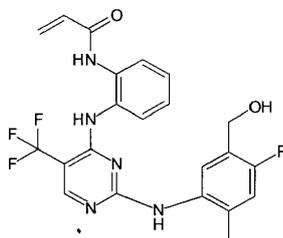
Ejemplo 80



I-76

- 10 5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-4-metilbenzamida. El compuesto **I-76** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzamida: MS m/z 475,1 (ES+, M+H).

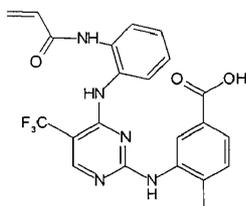
Ejemplo 81



I-77

- 15 N-(2-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-77** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (5-amino-2-fluoro-4-metilfenil)metanol: MS m/z 462,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 82



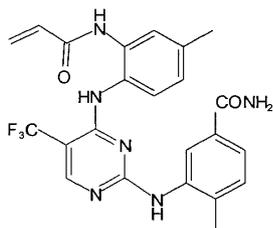
I-78

- 20 Ácido 3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzoico. El compuesto **I-78** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por ácido 3-amino-4-metilbenzoico: MS m/z 458,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,16 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,9, 10,0Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H,

ES 2 805 359 T3

J=1,9, 17 Hz), 6,40-6,47 (dd, 1H, J=10, 17Hz), 7,08 (s a, 1H), 7,10-7,16 (t, 1H, J= 7 Hz), 7,24-7,26 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,60-7,62 (dd, 2H, J=1,5, 7,8Hz), 7,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,13(s, 1H), 10,28 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

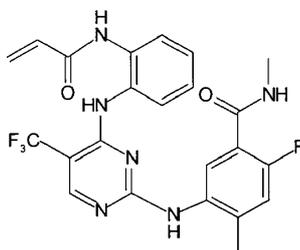
Ejemplo 83



I-79

- 5 3-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida. El compuesto **I-79** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 471,2 (ES+, M+H).

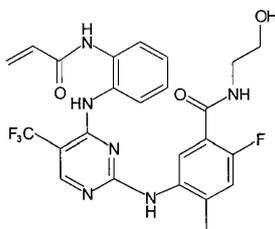
Ejemplo 84



I-80

- 10 5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-N,4-dimetilbenzamida. El compuesto **I-80** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-N,4-dimetilbenzamida. MS m/z 489,2 (ES+, M+H).

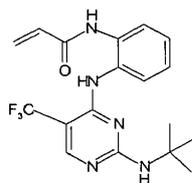
Ejemplo 85



I-81

- 15 5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida. El compuesto **I-81** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida. MS m/z 519,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 86



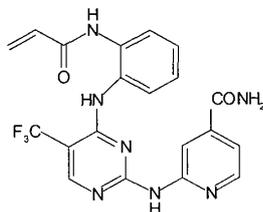
I-82

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-(terc-Butilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-82** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metilpropan-2-amina: MS m/z 380,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,10-1,31 (s, 9H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,9, 10 Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=1,8, 16,8Hz), 6,41-6,48 (dd, 1H, J=10, 17Hz), 7,02 (s a, 1H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,56 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 10,28(s, 1H).

5

Ejemplo 87

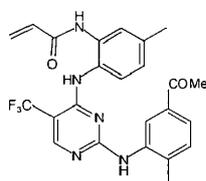


I-83

2-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)isonicotinamida. El compuesto **I-83** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-aminoisonicotinamida. MS m/z 443,3 (ES+, M+H).

10

Ejemplo 88

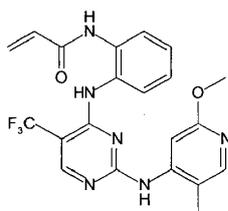


I-84

N-(2-((2-((5-Acetil-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-84** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(3-amino-4-metilfenil)etana: MS m/z 470,5 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,21 (s, 6H), 2,38 (m, 3H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,9, 10,0 Hz, 1H), 6,25-6,30 (dd, J = 1,9, 16,9 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

15

Ejemplo 89

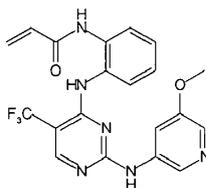


I-85

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-85** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo a la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z 443,3 (ES+, M+H).

20

Ejemplo 90



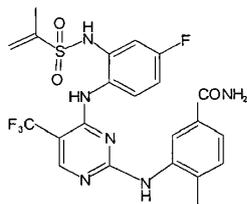
I-86

25

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-((5-Metoxipiridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-86** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-metoxipiridin-3-amina. MS m/z 431,1 (ES+, M+H).

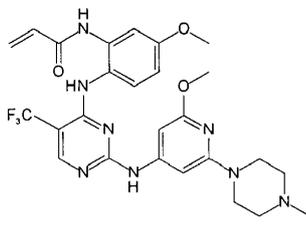
Ejemplo 91



I-87

5 3-((4-((4-Fluoro-2-(1-metilvinilsulfonamido)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida. El compuesto **I-87** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)prop-1-eno-2-sulfonamida: MS m/z 525,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,99 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69-7,73 (dd, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

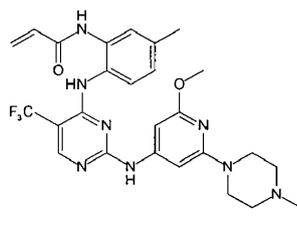
Ejemplo 92



I-88

15 N-(2-((2-((2-(4-Etilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida. El compuesto **I-88** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z 573,1 (ES+, M+H).

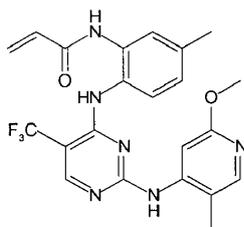
Ejemplo 93



I-89

20 N-(2-((2-((2-(4-Etilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-89** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 557,1 (ES+, M+H).

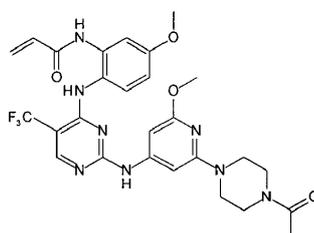
Ejemplo 94



I-90

5 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-90** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 459,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,78 (dd, 1H, J = 2,0, 10,0 Hz), 6,28 (dd, 1H, J = 2,0, 16,8 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 10,6, 16,8 Hz), 7,09 (a t, 3 H, J = 8,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

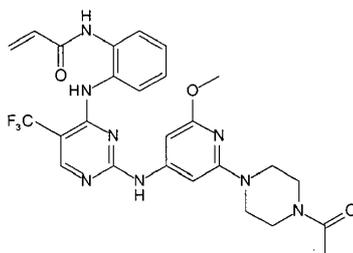
Ejemplo 95



I-91

10 N-(2-((2-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida. El compuesto **I-91** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z 587,2 (ES+, M+H).

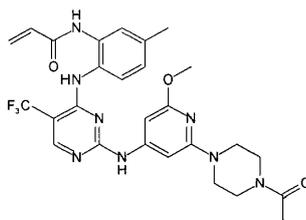
15 Ejemplo 96



I-92

N-(2-((2-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida. El compuesto **I-92** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona. MS m/z 557,3 (ES+, M+H).

20 Ejemplo 97

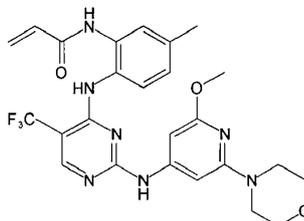


I-93

ES 2 805 359 T3

- 5 N-(2-((2-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-93** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 571,3 (ES+, M+H); ¹HMRN (DMSO-*d*₆) δ 2,02 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,12 (s a, 2H), 3,46 (s a, 4H), 3,74 (s, 3H), 5,78 (dd, 1H, J = 2,0, 10,0 Hz), 6,28 (30, 1H, J = 2,0, 16,8 Hz), 6,45 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,36 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 9,70 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)

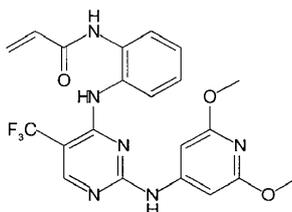
Ejemplo 98



I-94

- 10 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-morfolinopiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-94** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-morfolinopiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 530,2 (ES+, M+H).

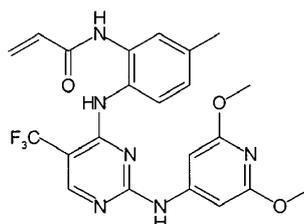
Ejemplo 99



I-95

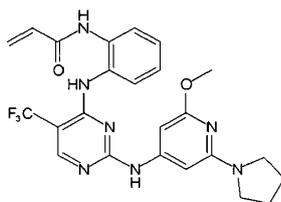
- 15 N-(2-((2-((2,6-Dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-95** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2,6-dimetoxipiridin-4-amina. MS m/z 461,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 100

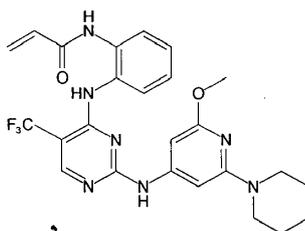


I-96

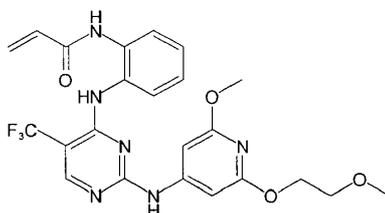
- 20 N-(2-((2-((2,6-Dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-96** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2,6-dimetoxipiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 475,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 101**I-281**

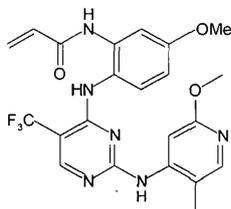
5 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-281** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina. MS m/z 500,7 (ES+, M+H).

Ejemplo 102**I-282**

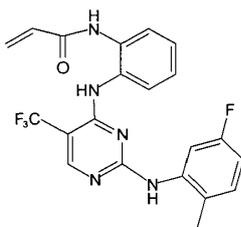
10 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-(piperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-282** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-(piperidin-1-il)piridin-4-amina. MS m/z 514,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 103**I-283**

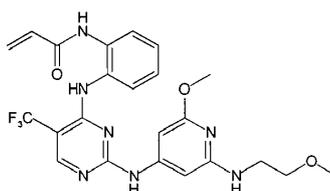
15 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-283** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-(2-metoxietoxi)piridin-4-amina. MS m/z 505,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 104**I-284**

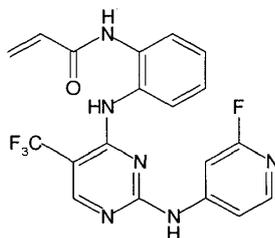
20 N-(5-Metoxi-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-284** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z 475,3 (ES+, M+H).

Ejemplo 105**I-285**

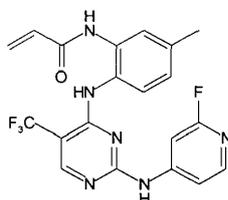
5 N-(2-((2-((5-Fluoro-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-285** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-fluoro-2-metilnilina. MS m/z 432,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 106**I-286**

10 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-((2-metoxietil)amino)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-286** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 6-metoxi-N²-(2-metoxietil)piridina-2,4-diamina. MS m/z 504,2 (ES+, M+H).

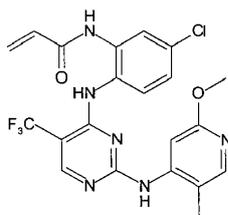
Ejemplo 107**I-287**

15 N-(2-((2-((2-Fluoropiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-287** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-fluoropiridin-4-amina. MS m/z 419,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 108**I-288**

20 N-(2-((2-((2-Fluoropiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-288** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-fluoropiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 479,6 (ES+, M+H).

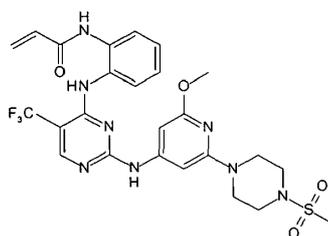
Ejemplo 109



I-289

- 5 N-(5-Cloro-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-289** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-clorofenil)acrilamida. MS m/z 593,2 (ES+, M+H).

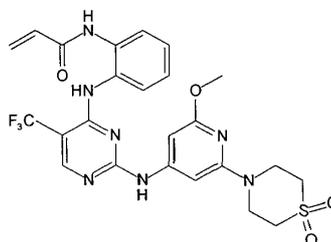
Ejemplo 110



I-290

- 10 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-290** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección con TFA y reacción con MsCl. MS m/z 514,2 (ES+, M+H).

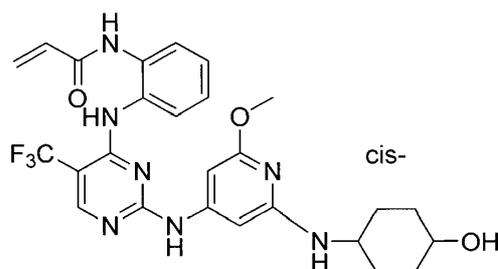
Ejemplo 111



I-291

- 15 N-(2-((2-((2-(1,1-Dioxidotiomorfolino)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-291** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1,1-dióxido de la 4-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)tiomorfolina. MS m/z 595,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 112

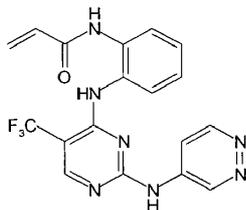


I-292

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-((2-(cis-4-Hidroxicyctohexil)amino)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilimidamida. El compuesto **I-292** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por cis-4-((4-amino-6-metoxipiridin-2-il)amino)ciclohexanol. MS m/z 544,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 113

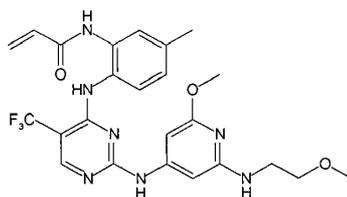


I-293

5

N-(2-((2-(Piridazin-4-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil) acrilamida. El compuesto **I-293** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por piridazin-4-amina. MS m/z 404,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 114



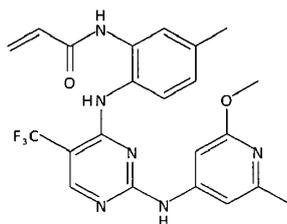
I-294

10

N-(2-((2-((2-metoxi-6-((2-metoxietil)amino)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-294** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 6-metoxi-N²-(2-metoxietil)piridina-2,4-diamina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 518,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,48 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,78 (dd, 1H, J = 2,0, 10,0 Hz), 5,82 (s a, 1H), 6,10 (s a, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H, J = 2,0, 16,8 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 10,6, 16,8 Hz), 7,14 (s, 1 H), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,33 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

15

Ejemplo 115



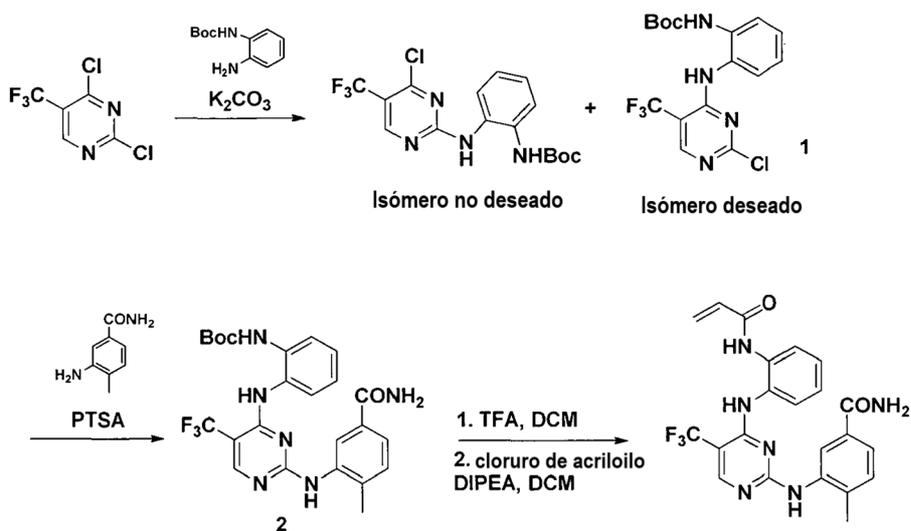
I-295

20

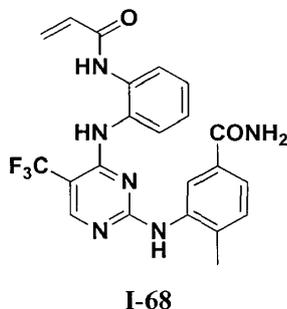
N-(2-((2-((2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-295** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-metilpiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z 459,2 (ES+, M+H). HCl-sal. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,78 (dd, 1H, J = 2,0, 10,0 Hz), 6,28 (dd, 1H, J = 2,0, 16,8 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 10,6, 16,8 Hz), 7,05 (s, 1 H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (s, 1 H), 7,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,69 (s a, 1H).

25

Diferente del método B, el método C introduce la anilina protegida con Boc en la posición C4 de la CF₃-pirimidina primero, seguido del acoplamiento de la segunda anilina o amina en la posición C-2 en condiciones básicas. Después de desprotección de Boc, la acrililación final se lograba por formación del enlace amida con ácido acrílico o cloruro de acrililo. El enfoque sintético general se describe a continuación.

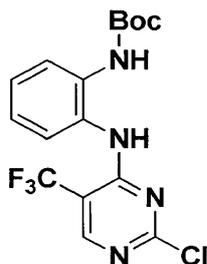


Ejemplo 116



- 5 3-(4-(2-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzamida: El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.

Etapa-1. (2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (Compuesto intermedio 1): Este compuesto intermedio se sintetizó de acuerdo con la etapa 1 en el ejemplo 2, usando (2-aminofenil)carbamato de terc-butilo para reaccionar con 5-CF₃-2,4-dicloropirimidina.

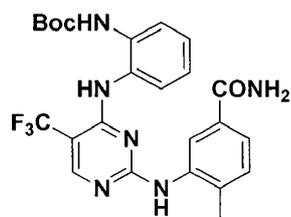


10 Isómero deseado (Compuesto intermedio 1): ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,18-7,28 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS: *m/z* 389,3 (ES⁺, M+H).

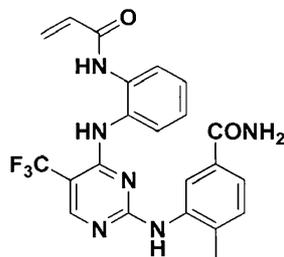
15 Isómeros no deseados: ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,42 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,18 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,10 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 1,44 (s, 9H). LC-MS: *m/z* 389,3 (ES⁺, M+H).

Etapa-2. (2-((2-((5-carbamoil-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (Compuesto intermedio 2): Este compuesto intermedio se sintetizó de acuerdo con la etapa 2 en el ejemplo 2, usando 3-amino-4-metilbenzamida para reaccionar con el compuesto intermedio 1 deseado de la etapa 1. LC-MS: *m/z* = 503,2 (ES⁺, M+H)

ES 2 805 359 T3



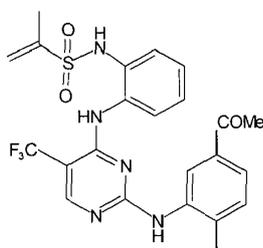
Etapa-3. 3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida.



5 A una disolución de compuesto intermedio **2** (70 mg, 0,133 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado. Después de concentración, el residuo resultante estaba listo para su uso en la siguiente etapa. LC-MS: m/z = 403,1 (ES+, M+H)

10 A una disolución del compuesto intermedio des-Boc obtenido antes en diclorometano: tetrahidrofurano (1: 1) (5 ml) a -78°C se añadió cloruro de acrililo (11,9 mg, 0,132 mmol). Después de agitar durante 2 h, la TLC mostró que el material de partida había terminado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se extrajo con cloroformo (3×10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 13%).
 15 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 3H), 5,78-5,81 (dd, 1H, J= 1,9Hz y J= 10,0Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J= 2,05Hz y J= 16,97Hz), 6,40-6,46 (dd, 1H, J= 10Hz y J= 16,9 Hz), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,13-7,15 (d, 1H, J= 7,5Hz), 7,19-7,21 (dd, 1H, J= 7,9Hz), 7,32 (s a, 1H), 7,57-7,59 (dd, 1H, J= 1,6Hz y J= 7,6Hz), 7,66-7,68 (d, 1H, J= 8Hz), 7,88-7,91 (d, 2H, J= 11,38Hz), 8,21 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,12 (s a, 1H) 10,3 (s, 1H). MS m/z: m/z 457,3 (ES+).

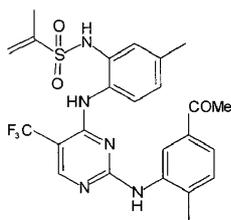
Ejemplo 117



I-97

20 N-(2-((2-((5-acetil-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)prop-1-eno-2-sulfonamida. El compuesto **I-97** se preparó de forma similar al ejemplo 116, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(3-amino-4-metilfenil)etanona, seguido de desprotección con TFA y reacción con cloruro de prop-1-eno-2-sulfonilo. MS m/z 506,4 (ES+, M+H), ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,05 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,56 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,87 (s a, 1H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,69 Hz, 1H), 7,8 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

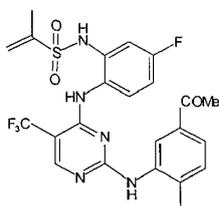
Ejemplo 118



I-98

N-(2-((2-((5-acetil-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)prop-1-eno-2-sulfonamida. El compuesto **I-98** se preparó de forma similar al ejemplo 116, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(3-amino-4-metilfenil)etanona, y sustituyendo el (2-aminofenil)carbamato de terc-butilo por (2-amino-5-metilfenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección con TFA y reacción con cloruro de 2-cloroetilsulfonilo. MS m/z 520,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,02 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,57 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,71 (s a, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

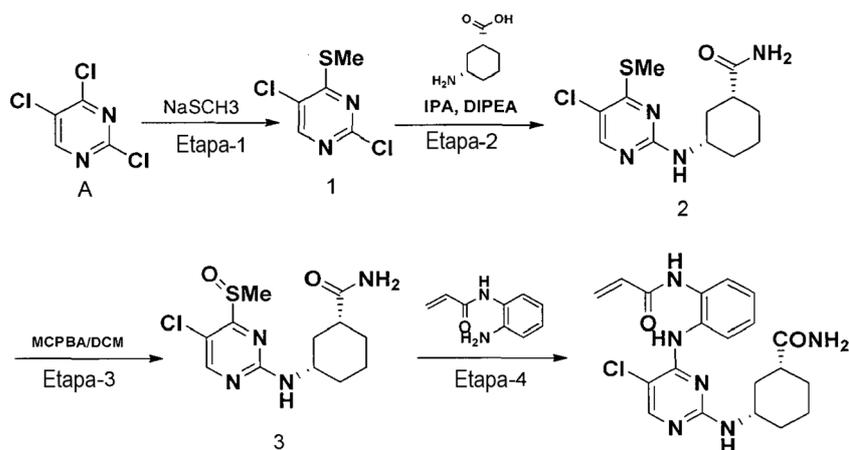
10 Ejemplo 119



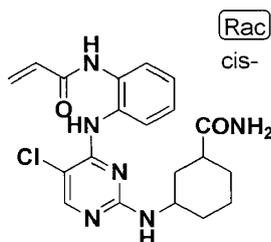
I-99

N-(2-((2-((5-acetil-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)prop-1-eno-2-sulfonamida. El compuesto **I-99** se preparó de forma similar al ejemplo 116, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(3-amino-4-metilfenil)etanona, y sustituyendo el (2-aminofenil)carbamato de terc-butilo por (2-amino-5-fluorofenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección con TFA y reacción con cloruro de 2-cloroetilsulfonilo: MS m/z 524,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,67 (d, J = 10,84 Hz, 2H), 6,8 (s a, 1H), 6,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,66 (dd, J = 1,67, 7,87 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

El método D se desarrolló para preparar un análogo de 5-cloro-2,4-diamino-pirimidina con una amina alifática en la posición C-2 del sistema de pirimidina. Este método usa compuestos intermedios de tioéter y sulfóxido, y aplica los diferentes sistemas de anillo de acrilamida en la etapa final. La práctica general de este método se describe a continuación.



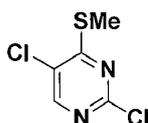
Ejemplo 120



I-102

Rac-cis-3-(4-(2-acrilamidofenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)ciclohexano carboxamida: El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.

- 5 Etapa 1: 2,5-dicloro-4-(metiltio)pirimidina (Compuesto intermedio 1)



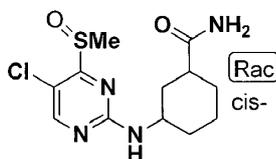
- 10 A una disolución de 2,4,5-tricloropirimidina (5 g, 27,32 mmol) en THF: agua (1:1,40 ml), se añadió trimetóxido sódico (2,15 g, 30,01 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado y la formación de una mancha ligeramente polar (sistema de TLC: hexano revelado en yodo). La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (20 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml): La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (5 g, 94,8%). MS m/z: 195,2 (ES+, M+H).

Etapa 2: Rac-Cis-3-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida (Compuesto intermedio 2)



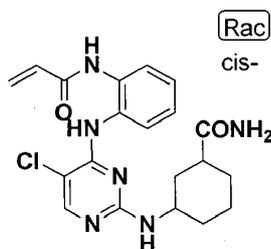
- 15 A una disolución de compuesto intermedio 1 (2 g, 10,36 mmol) en alcohol isopropílico (10 ml), se añadió DIPEA (4,01 g, 31,08 mmol) y cis-3-aminociclohexanocarboxamida (2,2 g, 15,45 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a 100°C durante 48h en un tubo sellado. La TLC mostró que el material de partida había terminado y la formación de una mancha polar (Sistema de TLC: acetato de etilo/hexano al 10%, (R_f): 0,1). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se añadió agua (30 ml), y el producto precipitado se filtró, se lavó con pentano (20 ml) y se secó para dar la cis-3-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida en forma de un sólido blanco (2,2 g, 70,9%). MS m/z: 301,1 (ES+, M+H).

Etapa 3: Rac-Cis-3-(5-cloro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida (Compuesto intermedio 3)



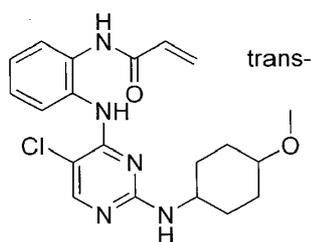
- 25 A una disolución agitada del compuesto intermedio 2 (1,9 g, 6,33 mmol) en diclorometano: acetonitrilo (700 ml), se añadió m-CPBA (1,19 g, 6,96 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado y la formación de una mancha polar (Sistema de TLC: metanol/cloroformo al 10%, (R_f): 0,4). La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano (30 ml), y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con metanol en cloroformo de 1 a 1,5% como eluyentes para dar el compuesto intermedio 3 en forma de un sólido gomoso incoloro. (1,4 g, 70%). MS m/z: 317,1 (ES+, M+H).

Etapa 4: Rac-Cis-3-(4-(2-acrilamidofenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida



5 A una disolución de compuesto intermedio 3 (1,4 g, 4,43 mmol) en PTSA 0,04 M/1,4-dioxano (12 ml, 0,106 mmol) se añadió N-(2-aminofenil)acrilamida (1,72 g, 6,64 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (Sistema de TLC: metanol/cloroformo al 5%, (R_f): 0,5), la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (30 ml), y el precipitado se filtró, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y se secó para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco. (1,1 g, 59,7%). ¹H RMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,21-1,26(m, 3H), 1,26-1,32(m, 2H), 1,67-1,69(m, 2H), 1,76-1,79(m, 2H), 2,05(m, 1H), 5,79(d, 1H J=11,4Hz), 6,28-6,32(d, 1H J=16,9Hz), 6,46-6,52(dd, 1H J=10,2Hz y 17Hz), 6,64(s a, 1H), 7,14(s a, 1H), 7,22-7,27(m, 2H), 7,43(d, 1H J= 7,4Hz), 7,74(d, 1H J=7,8Hz), 8,01(s, 1H), 8,86(s a, 1H), 10,15(s, 1H). MS m/z: 415,2 (ES+, M+H).

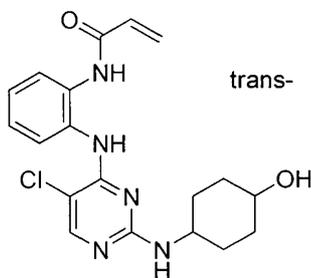
10 Ejemplo 121



I-100

N-(2-((5-cloro-2-((trans-(4-metoxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-100** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por *trans*-4-metoxiciclohexanamina: MS m/z 402,2 (ES+, M+H)

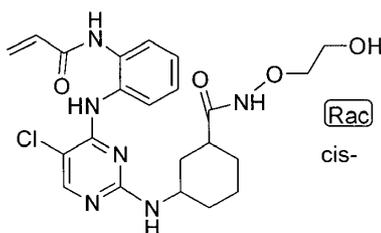
15 Ejemplo 122



I-101

20 N-(2-((5-cloro-2-((trans-(4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-101** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por *trans*-4-hidroxiciclohexanamina: MS m/z 388,2 (ES+, M+H) ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,12-1,22 (m, 4H), 1,76-1,78 (m, 4H), 2,29 (s a, 1H), 4,46 (s a, 1H), 5,78-5,80 (dd, J= 1,6, 10,1 Hz, 1H), 6,30 (d, 1H, J=17,0 Hz), 6,45-6,52 (dd, J=10,1, 16,9 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,35-7,37 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).

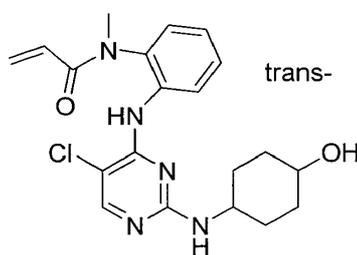
Ejemplo 123



I-103

Rac-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-*cis*-ciclohexanocarboxamida. El compuesto **I-103** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la *cis*-3-aminociclohexanocarboxamida por *cis*-3-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexanocarboxamida: MS m/z 475,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 1,31-1,42 (m, 6H), 1,74 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,65-3,69 (m, 2H), 3,89-3,92 (m, 2H), 5,80-5,83 (dd, J = 2,3, 9,7 Hz, 1H), 6,37-6,47 (m, 2H), 7,23-7,27 (dt, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,34 (dt, J = 1,5, 7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

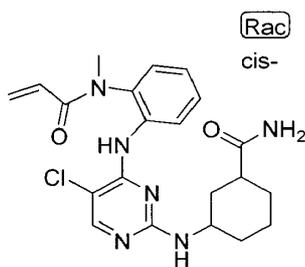
Ejemplo 124



I-104

N-(2-((5-cloro-2-(*trans*-(4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-metilacrilamida. El compuesto **I-104** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la *cis*-3-aminociclohexanocarboxamida por *trans*-4-aminociclohexanol, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-N-metilacrilamida: MS m/z 402,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 1,27-1,35 (m, 4H), 1,94-1,99 (m, 4H), 3,33 (s a, 2H), 3,55 (s a, 2H), 5,53-5,56 (dd, J = 2,3 Hz, J=10,1 Hz, 1H), 6,18-6,23 (m, 1H), 6,23-6,28 (dd, J = 2,2 Hz, 16,7 Hz, 1H), 7,32 (s a, 2H), 7,47-7,49 (s a, 2H), 7,87 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H).

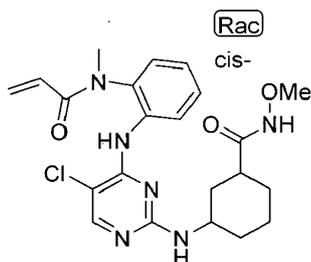
Ejemplo 125



I-105

Rac-*cis*-3-((5-cloro-4-((2-(N-metilacrilamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida. El compuesto **I-105** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-N-metilacrilamida: MS m/z 429,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 1,35-1,43 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 3H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,31 (s a, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,75-3,76 (m, 1H), 5,54-5,57 (dd, J=2,9Hz, 9,4 Hz, 1H), 6,18 (s a, 1H), 6,23-6,27 (dd, J=2,2Hz, 16,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,32 (d, J=1,8 Hz), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,0 (s a, 1H).

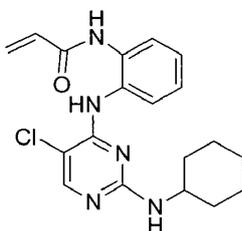
Ejemplo 126



I-106

- 5 Rac-cis-3-((5-cloro-4-((2-(N-metilacrilamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-N-metoxiciclohexanocarboxamida El compuesto **I-106** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por cis-3-amino-N-metoxiciclohexanocarboxamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-N-metilacrilamida: MS m/z 459,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 1,73-1,85 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,95-1,96 (m, 3H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 5,54-5,57 (dd, J=2,3Hz, 9,8Hz, 1H), 6,16-6,27 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H).

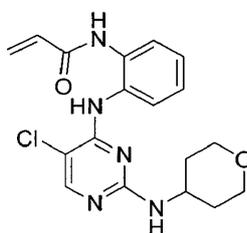
Ejemplo 127



I-107

- 10 N-(2-((5-cloro-2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-107** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por ciclohexanamina: MS m/z 372,2 (ES+, M+H).

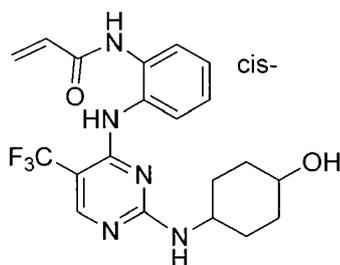
Ejemplo 128



I-108

- 15 N-(2-((5-cloro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-108** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por tetrahidro-2H-piran-4-amina: MS m/z 374,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 129

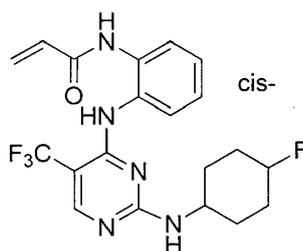


I-109

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-(cis-(4-hidroxiciclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-109** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por cis-4-aminociclohexanol. MS m/z 422,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 130

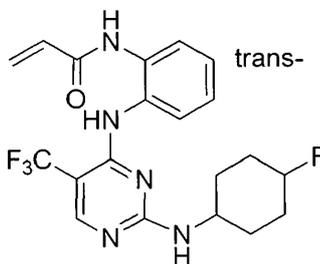


I-110

5

N-(2-((2-(cis-(4-fluorociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-110** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por cis-4-fluorociclohexanamina. MS m/z 424,4 (ES+, M+H).

Ejemplo 131

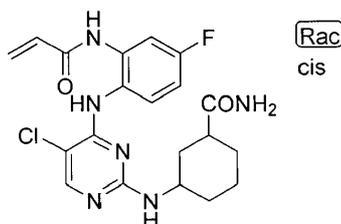


I-111

10

N-(2-((2-(trans-(4-fluorociclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-111** se preparó de forma similar al ejemplo 120 sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por trans-4-fluorociclohexanamina. MS: m/z 424,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 132

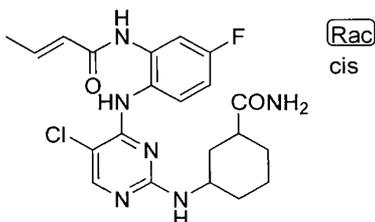


I-112

15

Rac-cis-3-((4-((2-acrilamido-4-fluorofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida: el compuesto **I-112** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida. MS m/z 433,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 133



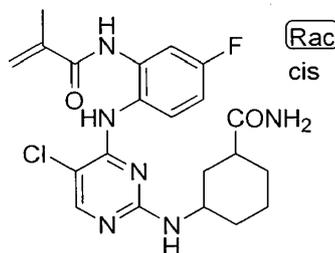
I-113

20

ES 2 805 359 T3

Rac-cis-(E)-3-((4-((2-(but-2-enamido)-4-fluorofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida. El compuesto **I-113** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (E)-N-(2-amino-5-fluorofenil)but-2-enamida: MS m/z 447,5 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,1-1,27 (m, 4H), 1,6-1,82 (m, 4H), 1,84-1,86 (dd, J = 1,5, 6,9 Hz, 3H), 2,09 (s a, 1H), 3,6 (s a, 1H), 6,17-6,21 (dd, J = 1,6, 15,3 Hz, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 7-7,05 (m, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,42 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H).

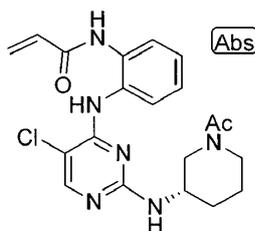
Ejemplo 134



I-114

Rac-cis-3-((5-cloro-4-((4-fluoro-2-metacrilamidofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida. El compuesto **I-114** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)metacrilamida: MS m/z 447,5 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,14-1,36 (m, 4H), 1,66-1,78 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,1 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,8-6,9 (m, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,92 (s a, 1H), 8,16-8,23 (m, 1H), 9,5-9,7 (m, 1H).

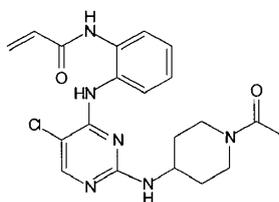
Ejemplo 135



I-115

(S)-N-(2-((2-((1-acetilpiperidin-3-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-115** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, después desprotección con TFA seguido de formación de amida con anhídrido acético: MS m/z 415,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22-1,27 (m, 2H), 1,32-1,6 (m, 2H), 1,6-1,9 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,7-3,0 (m, 1H), 3,6-3,63 (d, 1H, J=13,4 Hz), 3,94-3,98 (d, 1H, J=12,1 Hz), 5,7-5,8 (d, 1H, J=10 Hz), 6,28-6,32 (d, 1H, J=17 Hz), 6,45-6,52 (dd, 1H, J=10,2, 17 Hz), 7,16-7,37 (m, 2H), 7,4 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,72-7,74 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,95-7,97 (d, 1H, J=9,7 Hz), 8,30 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H).

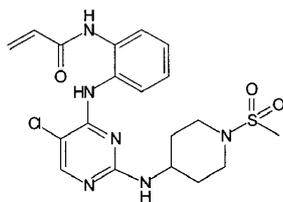
Ejemplo 136



I-116

N-(2-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-116** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, después desprotección con TFA seguido de formación de amida con anhídrido acético. MS m/z 415,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,12-1,38 (m, 3H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,99 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,6, 10,2 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,45-6,52 (dd, J = 10,2, 17,2 Hz, 1H), 6,95 (s a, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 10,1 (s a, 1H).

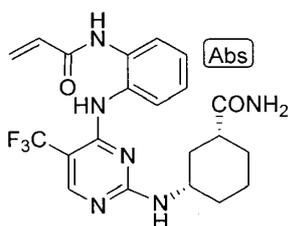
Ejemplo 137



I-117

N-(2-((5-cloro-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-117** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, después desprotección de Boc con TFA seguido de reacción con cloruro de metilsulfonilo. MS m/z 451,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,20-1,27 (m, 1H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,84-1,86 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,49 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,9, 10,0 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 6,45-6,52 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,95 (s a, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,39 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75-7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

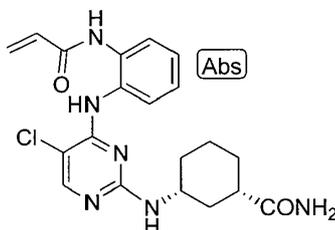
10 Ejemplo 138



I-118

(1R,3S)-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida: el compuesto **I-118** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (1R,3S)-3-aminociclohexanocarboxamida. MS m/z 449,2 (ES+, M+H).

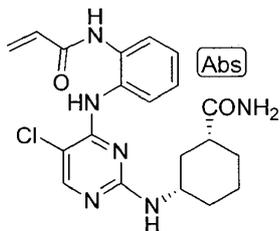
15 Ejemplo 139



I-119

(1S,3R)-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida: el compuesto **I-119** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (1S,3R)-3-aminociclohexanocarboxamida. MS m/z 415,1 (ES+, M+H).

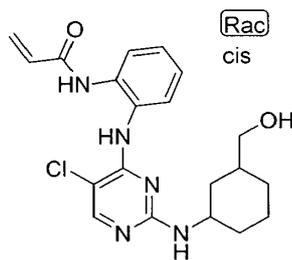
20 Ejemplo 140



I-120

(1R,3S)-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)ciclohexanocarboxamida: el compuesto **I-120** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (1R,3S)-3-aminociclohexanocarboxamida. MS m/z 415,1 (ES+, M+H).

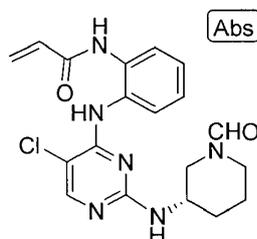
Ejemplo 141



I-121

Rac-cis-N-(2-((5-cloro-2-((3-(hidroximetil)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida El compuesto **I-121** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por cis-3-aminociclohexilmetanol: MS m/z 402,5 (ES+, M+H); ¹HRMN(DMSO-*d*₆) δ 0,72-0,84 (m, 2H), 1,08-1,1 (m, 1H), 1,18-1,28 (m, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H), 1,77-1,80 (d, 1H, J=11Hz), 1,86-1,89 (d, 1H, J=11,9Hz), 3,19-3,20 (s a, 2H), 4,36 (s, 1H), 5,78-5,81 (d, 1H, J=10,22Hz), 6,28-6,32 (d, 1H, J=16,8Hz), 6,45-6,52 (dd, 1H, J=10, 17Hz), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 10,18 (s, 1H).

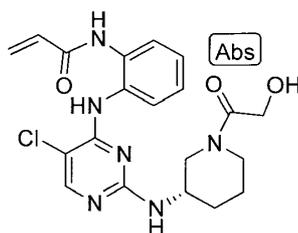
Ejemplo 142



I-122

(S)-N-(2-((5-cloro-2-((1-formilpiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-122** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, después desprotección de Boc con TFA, seguido de reacción con ácido fórmico, HATU y DIPEA en DMA. MS m/z 401,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,18-1,22 (m, 2H), 1,27-1,3 (m, 1H), 1,47-1,5 (m, 1H), 1,6-1,80 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 3,62 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,7, 10,1 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,45-6,52 (dd, J = 10,2, 17,0 Hz, 1H), 7,0 (s a, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,97 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H).

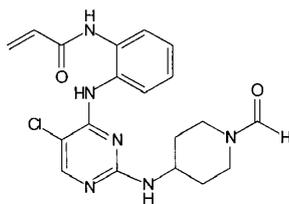
Ejemplo 143



I-123

(S)-N-(2-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxiacetyl)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-123** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, después desprotección de Boc con TFA, seguido de reacción con ClCOCH₂OAc e hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z 461,1 (ES+, M+H); ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,49-1,63(m,2H), 1,77-1,80(m, 1H), 1,95-2,05(m, 2H), 2,94-3,15(m, 2H), 3,49-3,54(m, 1H), 3,65-3,72(m, 1H), 3,91-3,95(m, 1H), 4,24(s, 1H), 5,81-5,84(dd, 1H, J=2,2, 9,6Hz), 6,38-6,50(m, 2H), 7,21-7,33(m, 2H), 7,37-7,44(dd, 1H, J=7,7, 22,1Hz), 7,74-7,76(m, 1H), 7,84-7,91(m, 1H).

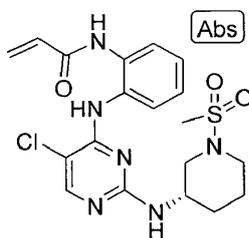
Ejemplo 144



I-124

N-(2-((5-cloro-2-((1-formilpiperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-124** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la *cis*-3-aminociclohexanocarboxamida por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, después desprotección de Boc con TFA, seguido de reacción con ácido fórmico, HATU y DIPEA en DMA. MS *m/z* 401,2 (ES⁺, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,16-1,32 (m, 3H), 1,80 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,98 (s a, 1H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,77-5,80 (dd, J = 1,6, 10,1 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,3, 16,9 Hz, 1H), 6,45-6,52 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 6,9 (s a, 1H), 7,17 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H).

10 Ejemplo 145

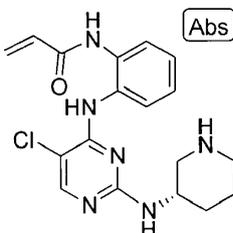


I-125

(S)-N-(2-((5-cloro-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-125** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la *cis*-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, después desprotección de Boc con TFA, seguido de reacción con MsCl. MS *m/z* 451,1 (ES⁺, M+H)

15

Ejemplo 146

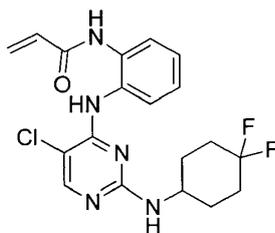


I-126

(S)-N-(2-((5-cloro-2-(piperidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-126** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la *cis*-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, después desprotección de Boc con TFA. MS *m/z* 373,1 (ES⁺, M+H)

20

Ejemplo 147

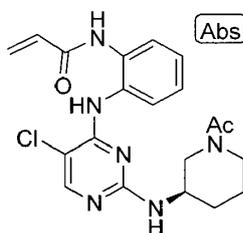


I-127

ES 2 805 359 T3

N-(2-((5-cloro-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-127** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por 4,4-difluorociclohexanamina: MS m/z 408,2 (ES+, M+H); ¹HRMN(CD₃OD) δ 1,31-1,39 (m, 1H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 5,80-5,83 (dd, 1H, J=2,2, 9,6Hz), 6,38-6,47 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,87 (s, 1H).

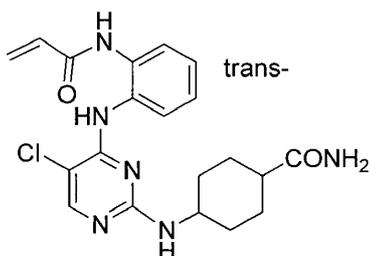
Ejemplo 148



I-128

(R)-N-(2-((2-((1-acetilpiperidin-3-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-128** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, después desprotección de Boc con TFA, seguido de reacción con anhídrido acético. MS m/z 415,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,10-1,18 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,30-1,52 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,80-1,82 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,72-3,0 (m, 2H), 3,61 (s a 1H), 3,64 (s a 1H), 3,96 (d, J=11,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J=17,0 Hz, 1H), 6,45-6,52(dd, J=10,1, 17,0Hz, 1H), 6,8-7,0 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,70-7,90 (m, 1H), 7,95 (d, J=10,6Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 10,25 (s a, 1H).

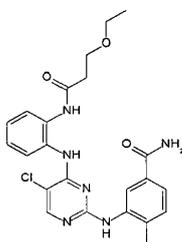
Ejemplo 149



I-129

trans-4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-ciclohexanocarboxamida. El compuesto **I-129** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por trans-4-aminociclohexanocarboxamida. MS m/z 415,2 (ES+, M+H); ¹HRMN(DMSO-*d*₆) δ 1,14-1,22(m, 2H), 1,22-1,26(m, 2H), 1,26-1,34(m, 2H), 1,70-1,73(d, 2H, J=12,3Hz), 1,84-1,87(d, 2H, J=9,7Hz), 1,95-2,01(m, 1H), 5,78-5,81(d, 1H, J=10,2Hz), 6,28-6,32(d, 1H, J=16,4Hz), 6,45-6,52(dd, 1H, J=10,2, J=17Hz), 6,62(s a, 1H), 7,15-7,24(m, 3H), 7,34-7,36(d, 1H, J=7,4Hz), 7,8(s a, 1H), 7,9(s a, 1H), 8,25(s a, 1H), 10,2(s a, 1H).

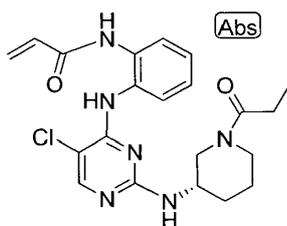
Ejemplo 150



I-130

El compuesto **I-130** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-3-etoxypropanamida. MS: m/z 469,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,38-3,4 (dd, J = 7, 2,2,0 Hz, 2H), 3,62-3,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,0-7,07 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,26 (s a, 1H), 7,51-7,54 (dd, J = 1,59, 7,7 Hz, 1H), 7,71-7,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

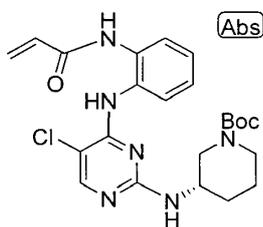
Ejemplo 151



I-131

(S)-N-(2-((5-cloro-2-((1-propionilpiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-131** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y reacción con ClCOCH₂CH₃: MS m/z 429,5 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 0,83-1,0 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,5Hz, 1H), 1,38-1,42 (m, 2H), 1,45-1,68 (m, 2H), 1,7-1,84(m, 1H), 1,93-2,20 (m, 1H), 2,35 (c, J=2,5Hz, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,62-3,80 (m, 2H), 4,0-4,21 (m, 1H), 5,81-5,84 (dd, J=2,1, 9,7Hz, 1H), 6,38-6,48 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,42-7,45 (dd, J=1,4, 7,7Hz, 1H), 7,76-7,78 (dd, J=1,2, 7,7Hz, 1H), 7,89 (d, J=15,8Hz, 1H). Mezcla de rotámeros.

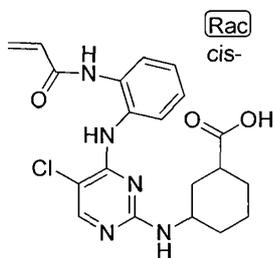
10 Ejemplo 152



I-132

(S)-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. El compuesto **I-132** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo: MS m/z 507,5 (ES+, M+H)

15 Ejemplo 153

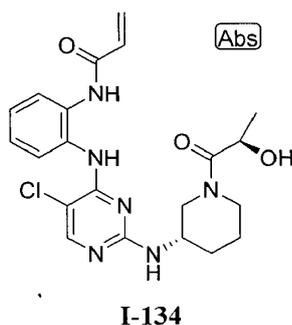


I-133

Ácido Rac-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-cis-ciclohexanocarboxílico. El compuesto **I-133** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por cis-3-aminociclohexanocarboxilato de t-butilo, seguido de desprotección con TFA. MS m/z 416,5 (ES+, M+H); ¹HRMN(DMSO-*d*₆) δ 1,1-1,16(m, 4H), 1,69-1,89(m, 4H), 2,02-2,05(d, 1H, J=11,6Hz), 2,99(s a, 1H), 5,78-5,80(d, 1H, J=20,2Hz), 6,28-6,32(d, 1H, J=16,5Hz), 6,46-6,53(dd, 1H, J=10,3, 17,1Hz), 6,7(s a, 1H), 7,14-7,18(m, 1H), 7,22-7,25(t, 1H, J=7,7Hz), 7,34-7,36(d, 1H, J=7,4Hz), 7,79-7,82(s a, 1H), 7,92(s, 1H), 8,2(s a, 1H), 10,2(s a, 1H), 12,0(s a, 1H).

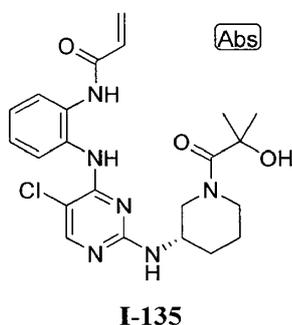
20

Ejemplo 154



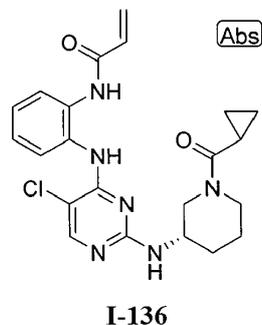
- 5 N-(2-((5-cloro-2-(((S)-1-((R)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-134** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y formación de amida con ácido (R)-2-hidroxiopropanoico, HATU y DIPEA en DMA. MS m/z 445,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 155



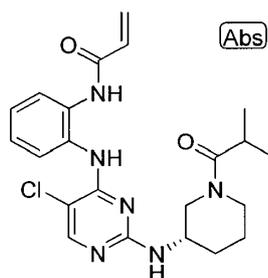
- 10 (S)-N-(2-((5-cloro-2-(((S)-1-((R)-2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-135** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y formación de amida con ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, HATU y DIPEA en DMA. MS m/z 459,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 156



- 15 (S)-N-(2-((5-cloro-2-(((S)-1-((R)-ciclopropanocarbonil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-136** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y formación de amida con ácido ciclopropanocarboxílico, HATU y DIPEA en DMA. MS m/z 441,2 (ES+, M+H).

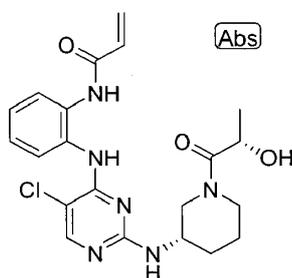
Ejemplo 157



I-137

5 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((1-isobutirilpiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-137** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y formación de amida con ácido isobutírico, HATU y DIPEA en DMA. MS m/z 443,1 (ES+, M+H).

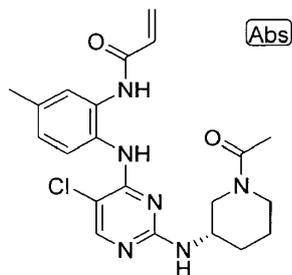
Ejemplo 158



I-138

10 N-(2-((5-cloro-2-(((S)-1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-138** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y formación de amida con ácido (S)-2-hidroxiopropanoico, HATU y DIPEA en DMA. MS m/z 445,1 (ES+, M+H).

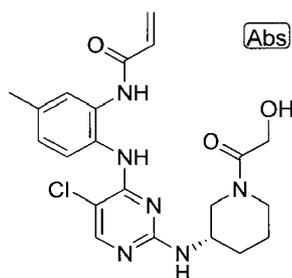
Ejemplo 159



I-139

15 (S)-N-(2-((2-((1-acetilpiperidin-3-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-139** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, seguido de desprotección de Boc con TFA y después formación de amida con anhídrido acético.
 20 MS m/z 429,6 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,29 (m, 1H), 1,47-1,50 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 1H), 1,80 (s a, 1H), 1,99 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,75 (s a, 1H), 2,84-2,89 (dd, J = 9,2, 13,2 Hz, 1H), 3,12 (s a, 1H), 3,49 (s, 3H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,8, 10 Hz, 1H), 6,26-6,31 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 6,44-6,51 (dd, J = 10,1, 17 Hz, 1H), 7,03-7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27-7,37 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 7,48-7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 10,04 (s, 1H).

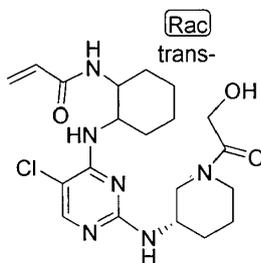
Ejemplo 160



I-140

(S)-N-(2-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-140** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, seguido de desprotección de Boc con TFA y después formación de amida con ClCOCH₂OAc e hidrólisis final con disolución acuosa de LiOH. MS m/z 445,6 (ES+, M+H); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,99 (s a, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,45 (s a, 1H), 5,76-5,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,26-6,30 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,44-6,50 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1H), 6,86 (s a, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 10,07 (s, 1H).

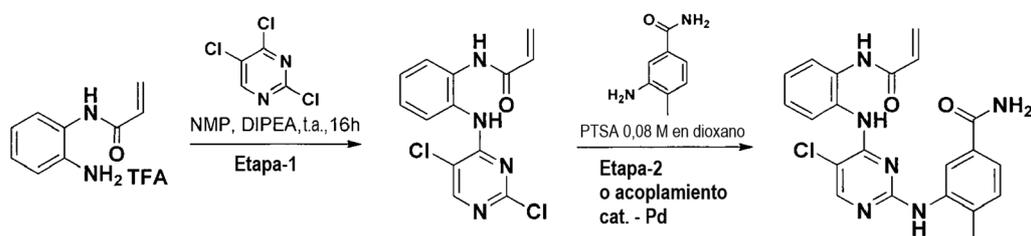
Ejemplo 161



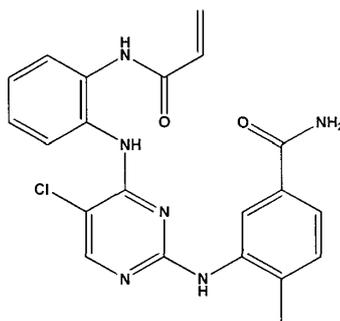
I-141

Rac-N-(2-((5-cloro-2-((R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-trans-ciclohexil)acrilamida. El compuesto **I-141** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la cis-3-aminociclohexanocarboxamida por (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-trans-(2-aminociclohexil)acrilamida, seguido de desprotección de Boc con TFA y después reacción con ClCOCH₂OAc e hidrólisis final con disolución acuosa de LiOH. MS m/z 437,1 (ES+, M+H).

Similar al método B y C, el método E era introducir un sistema de anillo protegido con Boc o que contiene acrilamida primero en la posición C-4 de la 2,4,5-tricloropirimidina, seguido de la introducción de una segunda anilina en la posición C-5. La práctica general de este método se describe a continuación.



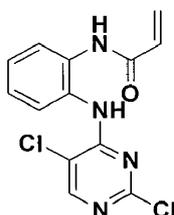
Ejemplo 162



I-319

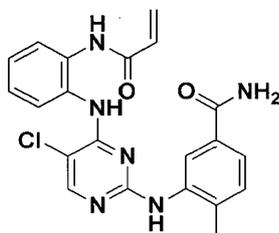
3-(4-(2-acrilamidofenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzamida: El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.

- 5 Etapa 1: N-(2-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (Compuesto intermedio 1)



- 10 A una disolución de N-(2-aminofenil)acrilamida (sal de TFA) (10 g, 38,6 mmol) en N-metil-pirrolidinona (30 ml) se añadió DIPEA (12,6 g, 98,36 mmol), y 2,4,5-tricloropirimidina (9,5 g, 49,18 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: acetato de etilo/hexano al 50%, (R_f): 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el compuesto bruto (11 g). MS m/z: 309,1 (ES+, M+1).

Etapa 2: Condiciones de acoplamiento catalizado por ácido.

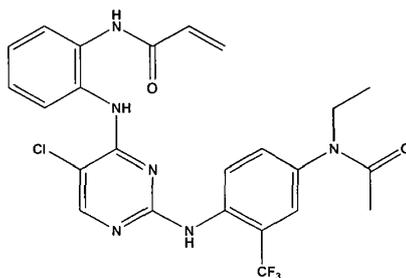


- 15 3-(4-(2-Acrlamidofenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzamida. Una disolución del compuesto intermedio 1 (1 g, 3,24 mmol) y 3-amino-4-metilbenzamida (584 mg, 3,89 mmol) en PTSA 0,08 M en 1,4-dioxano se calentó a 90°C durante 48 h. La TLC mostró te que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol/DCM al 10%, (R_f): 0,5). La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua y el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol/DCM al 3% como eluyente. El sólido purificado se trituró además con éter, se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (430 mg, 31%). ¹HRMN(400MHz, D₆-DMSO) δ 2,17(s, 3H), 5,78-5,81(dd, 1H J=1,8, 10,1Hz), 6,28-6,32(dd, 1H J= 1,8, 17Hz), 6,43-6,50(dd, 1H J=10,1, 17Hz), 7,04-7,08(m, 2H), 7,18-7,24(m, 2H), 7,27(s a, 1H), 7,52-7,54(dd, 1H J=1,7, 7,9Hz), 7,73-7,76(m, 1H), 7,87(s a, 1H), 7,92(d, 1H), 8,03(s, 1H), 8,39(s, 1H), 8,62(s, 1H), 10,19(s, 1H). MS m/z: 423,5 (ES+, M+H).

- 25 Etapa-2 - Condiciones de acoplamiento catalizado por paladio.

3-(4-(2-Acrlamidofenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzamida. Alternativamente, el compuesto I-319 también se sintetizó en unas condiciones de acoplamiento por Pd similares sustituyendo la N-(2-(2-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida por N-(2-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida. MS m/z: 423,5 (ES+, M+H).

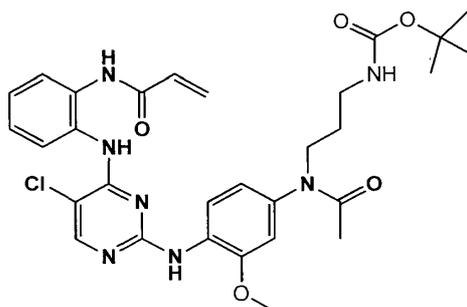
Ejemplo 163



I-320

N-(2-(5-cloro-2-(4-(N-etilacetamido)-2-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida. A una disolución agitada del compuesto intermedio 1 del ejemplo 162 (100 mg, 0,3246 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron N-(4-amino-3-(trifluoro metil)fenil)-N-etilacetamida (80 mg, 0,3246 mmol) y carbonato de cesio (316 mg, 0,9738 mmol) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de paladio (38 mg, 0,1623 mmol) y xantphos (36,8 mg, 0,0973 mmol) y se desgasificó de nuevo durante otros 5 min. La mezcla se irradió con microondas a 80°C durante 20 min. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol/cloroformo al 10%, (R_f): 0,5). La reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por prep-HPLC para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. (30 mg, 17%). ¹HRMN(DMSO-*d*₆) δ 0,98(m, 3H), 1,70(m, 3H), 1,85(s, 1H), 3,63(m, 2H), 5,77-5,80(dd, 1H J= 1,8Hz y 10,2Hz), 6,26-6,31(dd, 1H J= 1,8, 17Hz), 6,44-6,51(dd, 1H J=10,2, 17Hz), 7,09-7,17(m, 2H), 7,32-7,35(dd, 1H J= 1,7, 7,5Hz), 7,48(d, 1H J= 7,1Hz), 7,55(s, 1H), 7,63(d, 1H J= 8,2Hz), 7,72(d, 1H J=8,2Hz), 8,08(s, 1H), 8,49(s, 1H), 10,12(s, 1H). MS m/z: 519,5 (ES+, M+H).

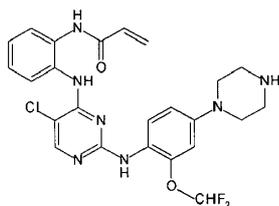
Ejemplo 164



I-173

(3-(N-(4-((4-(2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)acetamido)propil)carbamato de terc-butilo: A una disolución agitada de 3-(N-(4-amino-3-metoxifenil)acetamido)propilcarbamato de terc-butilo (109 mg, 0,324 mmol), se añadieron compuesto intermedio 1 del ejemplo 162 (100 mg, 0,324 mmol), difenilfosfino-N,N-dimetilamina (56 mg, 0,1428 mmol) en alcohol terc-amílico (5 ml), y carbonato de sodio (245 mg, 1,948 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 20 min. A esta mezcla se añadió catalizador tris-dibencilamino-dipaladio (41 mg, 0,045 mmol), y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 min. La temperatura se elevó a 90 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol/cloroformo al 5% (R_f): 0,5). La reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por prep-HPLC para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. (10 mg, 53%). ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34(s, 9H), 1,45-1,51(m, 2H), 1,71(s, 3H), 2,90(c, 2H J=6,4Hz), 3,56(t, 2H J=7,3Hz), 3,82(s, 3H), 5,76-5,79(dd, 1H J=1,8, 10,2Hz), 6,27-6,31(dd, 1H J=1,8, 17Hz), 6,45-6,52(dd, 1H J=10,2, 17Hz), 6,61(d, 1H J=7,7Hz), 6,72(m, 1H), 6,91(s, 1H), 7,22-7,31(m, 2H), 7,44(d, 1H J=6,8Hz), 7,68(d, 1H J=6,8Hz), 7,79(s, 1H), 7,88(s, 1H), 8,11(s, 1H), 8,58(s, 1H), 10,13(s, 1H). MS m/z: 608,1 (ES-, M-H).

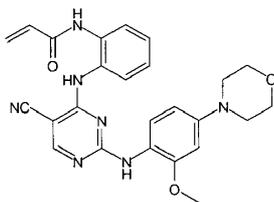
Ejemplo 165



I-142

5 N-(2-((5-cloro-2-((2-(difluorometoxi)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-142** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-(4-amino-3-(difluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección con TFA. MS m/z: 516,2 (ES+, M+H).

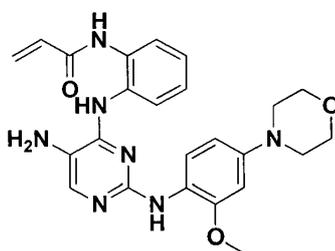
Ejemplo 166



I-143

10 N-(2-((5-ciano-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-143** se preparó de forma similar al ejemplo 162, usando 2,4-dicloro-5-cianopirimidina como material de partida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-4-morfolinoanilina. MS m/z: 472,2 (ES+, M+H).

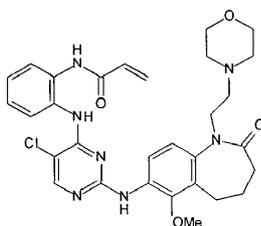
Ejemplo 167



I-144

15 N-(2-((5-amino-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-144** se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo 162, usando 2,4-dicloro-5-aminopirimidina como material de partida y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-4-morfolinoanilina. MS: m/z 462,3 (ES+, M+H); ¹H RMN(DMSO-*d*₆) δ 3,00 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,1 (s a, 2H), 5,70-5,74 (dd, J = 1,7, 10,1 Hz, 1H), 6,19-6,24 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,27-6,30 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,43-6,49 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,12-7,14 (dt, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,24 (dt, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 9,79 (s, 1H).

Ejemplo 168

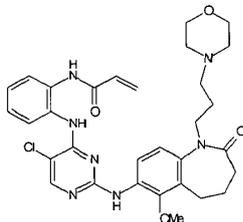


I-145

ES 2 805 359 T3

5 N-(2-((5-cloro-2-((6-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-145** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 7-amino-6-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona: MS m/z: 590,8 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,06(s a, 3H), 2,29(s a, 3H), 2,31(m, 3H), 2,87(s a, 2H), 3,34(m, 4H), 3,64(s, 3H), 4,27(s a, 1H), 5,76-5,79(dd, 1H J=1,8Hz y 10,2Hz), 6,26-6,31(dd, 1H J=1,8, 17Hz), 6,45-6,52(dd, 1H J=10,2, 17Hz), 6,94(d, 1H J= 8,9Hz), 7,20-7,30(m, 3H), 7,45(d, 1H J=7,6Hz), 7,72-7,79(m, 2H), 7,95(s, 1H), 8,11(s, 1H), 8,60(s, 1H), 10,18(s, 1H).

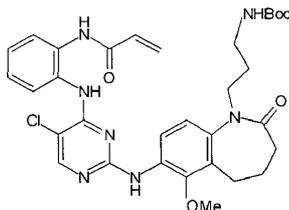
Ejemplo 169



I-146

10 N-(2-((5-cloro-2-((6-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-146** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 7-amino-6-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona: MS m/z: 606,3 (ES+, M+H); ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,54(s a, 2H), 2,09(s a, 1H), 2,15(s a, 2H), 2,17-2,21(t, 3H J=7Hz), 2,31(s a, 4H), 2,90(s a, 1H), 3,50(t, 4H J=4,6Hz), 3,64(s, 1H), 5,76-5,79(dd, 1H J=1,8, 10,2Hz), 6,27-6,31(dd, 1H J=1,9, 17Hz), 6,45-6,52(dd, 1H J=10,2, 17Hz), 6,91(d, 1H J=8,8Hz), 7,20-7,32(m, 3H), 7,42-7,44(dd, 1H J=1,6, 7,6Hz), 7,73(m, 2H), 8,0(s, 1H), 8,11(s, 1H), 8,58(s, 1H), 10,12(s, 1H).

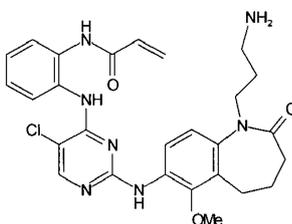
Ejemplo 170



I-147

20 (3-(7-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)propil)carbamato de terc-butilo: el compuesto **I-147** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (3-(7-amino-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)propil)carbamato de terc-butilo: MS m/z: 636,3 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,84(t, 2H J=7,1Hz), 1,08(t, 1H), 1,21(s a, 2H), 1,22(m, 2H), 1,34(s, 9H), 1,5(m, 3H), 1,73(m, 2H), 2,09(s a, 3H), 2,76(s, 1H), 2,84-2,86(m, 2H), 3,65(s, 3H), 3,95(s a, 1H), 5,77-5,79(d, 1H J=10,2Hz), 6,27-6,31(d, 1H J=16,6Hz), 6,45-6,49(dd, 1H J=10,2, 16,7Hz), 6,74(m, 1H), 6,87(d, 1H J= 8,9Hz), 7,23-7,27(m, 2H), 7,43(d, 1H J=7,4Hz), 7,71-7,77(m, 3H), 7,98(s, 1H), 8,11(s, 1H), 8,58(s, 1H), 10,13(s, 1H).

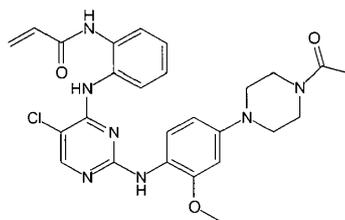
Ejemplo 171



I-148

30 N-(2-((2-((1-(3-aminopropil)-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-148** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (3-(7-amino-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)propil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 536,3 (ES+, M+H).

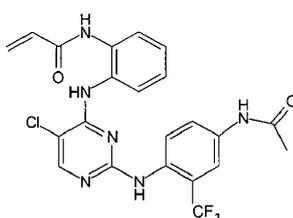
Ejemplo 172



I-149

5 N-(2-((2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-149** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona: MS m/z: 522,2 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,2(s, 1H), 2,03(s, 3H), 3,02-3,03(m, 2H), 3,07-3,09(m, 2H), 3,54-3,58(c, 4H J=4,6Hz), 3,76(s, 3H), 5,77-5,80(dd, 1H J=1,9, 10,2Hz), 6,27-6,33(m, 2H), 6,45-6,51(dd, 1H J=10,2, 17Hz), 6,60(d, 1H J=2,5Hz), 7,19-7,27(m, 2H), 7,37-7,39(dd, 1H J= 1,8, 7,7Hz), 7,55(d, 1H J= 8,7Hz), 7,65(s, 1H), 7,72-7,24(dd, 1H J= 1,6, 7,8Hz), 8,03(s, 1H), 8,44(s, 1H), 10,16(s, 1H).

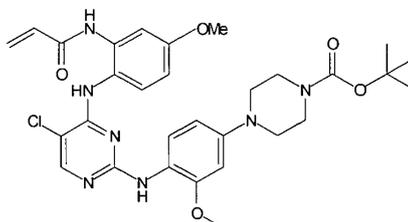
Ejemplo 173



I-150

10 N-(2-((2-((4-acetamido-2-(trifluorometil)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-150** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N-(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)acetamida. MS m/z: 491,2 (ES+, M+H).

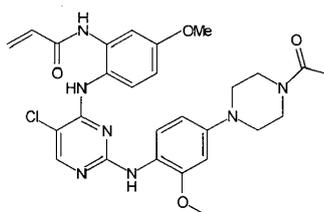
Ejemplo 174



I-151

15 4-(4-((4-((2-Acrlamido-4-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: el compuesto **I-151** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. MS: m/z 610,2 (ES+, M+H).

20 Ejemplo 175

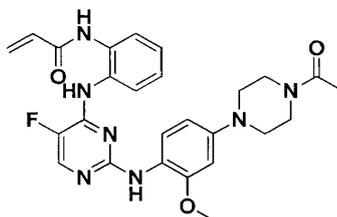


I-152

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-152** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona. MS: m/z 552,2 (ES+, M+H).

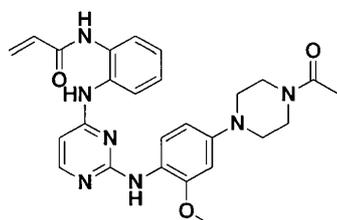
5 Ejemplo 176



I-153

10 N-(2-((2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-153** se preparó de forma similar al ejemplo 162, usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina como material de partida y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona. MS: m/z 506,2 (ES+, M+H).

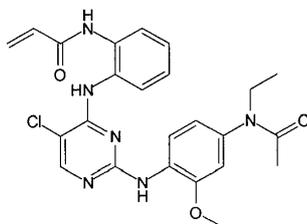
Ejemplo 177



I-154

15 N-(2-((2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-154** se preparó de forma similar al ejemplo 162, usando 2,4-dicloro-pirimidina como material de partida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona. MS: m/z 488,3 (ES+, M+H).

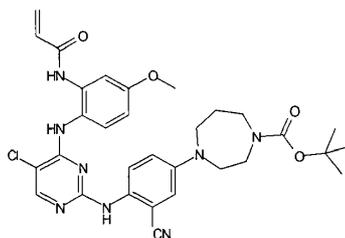
Ejemplo 178



I-155

20 N-(2-((5-cloro-2-((4-(N-etilacetamido)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-155** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N-(4-amino-3-metoxifenil)-N-etilacetamida. MS m/z: 481,3 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98(t, 3H J=7,1Hz), 1,71(s, 3H), 3,58(c, 2H J= 7,1Hz), 3,81(s, 3H), 5,76-5,79(dd, 1H J=1,9, 10,2Hz), 6,26-6,31(dd, 1H J=1,9, 17Hz), 6,45-6,51(dd, 1H J=10,2, 17Hz), 6,59-6,62(dd, 1H J=1,7, 8,4Hz), 6,89(d, 1H J=1,9Hz), 7,21-7,30(m, 2H), 7,43-7,45(dd, 1H J=1,6, 7,8Hz), 7,67-7,69(dd, 1H J=1,4, 7,8Hz), 7,80(s, 1H), 7,86(d, 1H), 8,11(s, 1H), 8,58(s, 1H), 10,13(s, 1H).

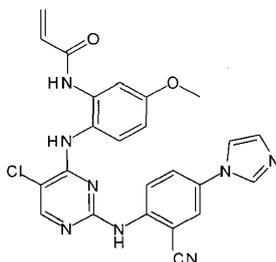
Ejemplo 179



I-156

- 5 4-(4-((4-((2-Acrilamido-4-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-cianofenil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo: el compuesto **I-155** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-(4-amino-3-cianofenil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo. MS m/z: 619,2 (ES+, M+H).

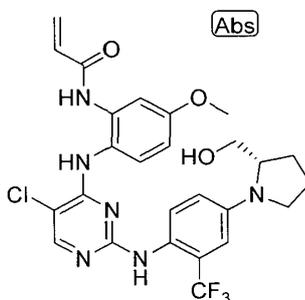
Ejemplo 180



I-157

- 10 N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-157** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-amino-5-(1H-imidazol-1-il)benzonitrilo. MS m/z: 487,1 (ES+, M+H).

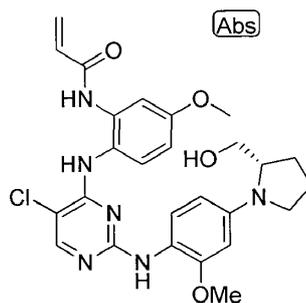
Ejemplo 181



I-158

- 15 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-158** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-(1-(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-il)metanol. MS m/z: 563,2 (ES+, M+H).

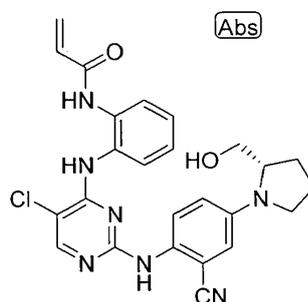
Ejemplo 182



I-159

5 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-159** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-(1-(4-amino-3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metanol. MS m/z: 525,2 (ES+, M+H).

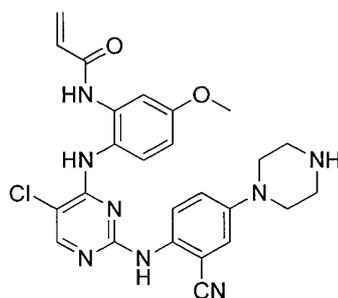
Ejemplo 183



I-160

10 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-160** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-2-amino-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)benzonitrilo. MS m/z: 491,1 (ES+, M+H).

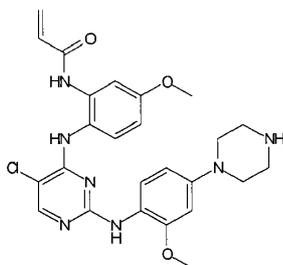
Ejemplo 184



I-161

15 N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-161** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-(4-amino-3-cianofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 506,1 (ES+, M+H).

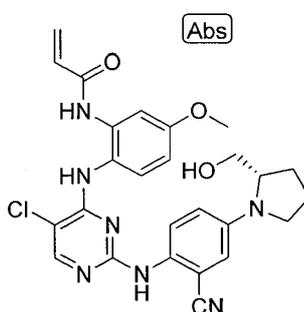
Ejemplo 185



I-162

- 5 N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-162** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 510,2 (ES+, M+H).

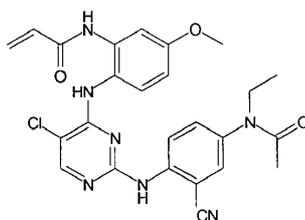
Ejemplo 186



I-163

- 10 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-163** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-2-amino-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)benzonitrilo. MS m/z: 520,2 (ES+, M+H).

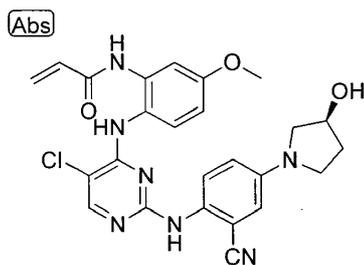
Ejemplo 187



I-164

- 15 N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(N-etilacetamido)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-164** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N-(4-amino-3-cianofenil)-N-etilacetamida. MS m/z: 506,1 (ES+, M+H).

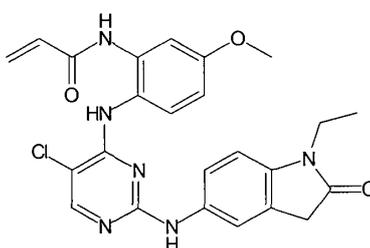
Ejemplo 188



I-165

- 5 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-165** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-2-amino-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)benzonitrilo. MS m/z: 506,1 (ES+, M+H).

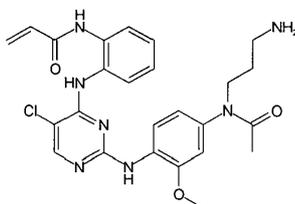
Ejemplo 189



I-166

- 10 N-(2-((5-cloro-2-((1-etil-2-oxoindolin-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-166** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-1-etilindolin-2-ona. MS m/z: 479,1 (ES+, M+H).

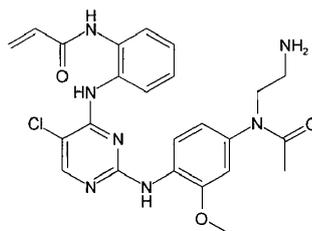
Ejemplo 190



I-167

- 15 N-(2-((2-((4-(N-(3-aminopropil)acetamido)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-167** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (3-(N-(4-amino-3-metoxifenil)acetamido)propil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 510,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 191

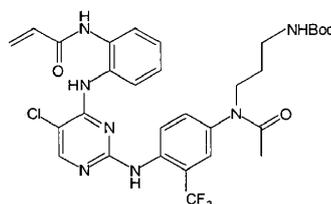


I-168

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-((4-(N-(2-aminoetil)acetamido)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-168** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (2-(N-(4-amino-3-metoxifenil)acetamido)etil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 496,2 (ES+, M+H).

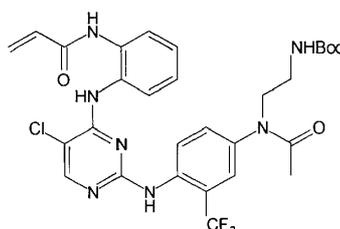
5 Ejemplo 192



I-169

(3-(N-(4-((2-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometil)fenil)acetamido)propil)carbamato de terc-butilo: el compuesto **I-169** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (3-(N-(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)acetamido)propil)carbamato de terc-butilo. MS m/z: 648,4 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,35(s, 9H), 1,47(m, 2H), 1,69(m, 3H), 2,88-2,93(c, 2H, J=6,3Hz), 3,59(t, 2H, J=7,1Hz), 5,77-5,78(dd, 1H, J=1,8, 10,2Hz), 6,27-6,31(dd, 1H, J=1,8, 17Hz), 6,44-6,51(dd, 1H, J=10,2, 17Hz), 6,75(s a, 1H), 7,107-7,18(m, 2H), 7,33(d, 1H, J=6,3Hz), 7,49(d, 1H, J=6,7Hz), 7,57(s, 1H), 7,63(d, 1H, J=7,1Hz), 7,74(d, 1H, J= 7,8Hz), 8,08(s, 1H), 8,43(s, 1H), 8,53(s, 1H), 10,13(s, 1H).

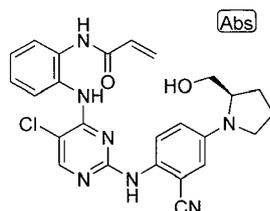
Ejemplo 193



I-170

(2-(N-(4-((2-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)carbamato de terc-butilo: el compuesto **I-170** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (2-(N-(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)carbamato de terc-butilo. MS m/z: 634,2 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32(s, 9H), 1,67(s a, 3H), 3,02(m, 2H), 3,61(s, 2H), 5,79(dd, 1H, J=1,7, 10,1Hz), 6,27-6,31(dd, 1H, J=1,7, 16,9Hz), 6,44-6,51(dd, 1H, J=10,1, 16,9Hz), 6,88(s a, 1H), 7,10-7,19(m, 2H), 7,33(d, 1H, J=7,2Hz), 7,54(d, 1H, J=7,8Hz), 7,65(d, 1H, J=7,9Hz), 7,74(d, 1H, J=7,6Hz), 8,08(s, 1H), 8,40(s, 1H), 8,53(s, 1H), 10,13(s, 1H).

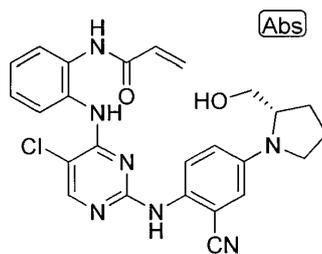
Ejemplo 194



I-171

(R)-N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-171** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (R)-2-amino-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)benzonitrilo. MS m/z: 490,2 (ES+, M+H); ¹H RMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,88-2,03(m, 4H), 3,10-3,16(m, 1H), 3,25-3,30(m, 1H), 3,43-3,48(m, 2H), 3,85-3,86(m, 1H), 5,78-5,81(dd, 1H, J=1,6, 10,2Hz), 6,29- 6,34(dd, 1H, J=1,8, 17Hz), 6,49-6,56(dd, 1H, J= 10,2, 17Hz), 7,22(d, 1H, J=9,1Hz), 7,34-7,43(m, 4H), 7,61-7,64(dd, 1H, J= 1,5Hz y 7,7Hz), 7,72-7,74(dd, 1H, J=1,3, 7,9Hz), 9,33(s, 1H) por TFA sal.

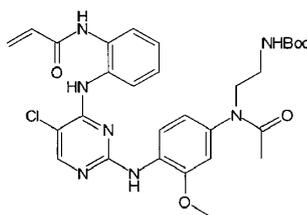
Ejemplo 195



I-172

5 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-172** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-2-amino-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)benzonitrilo. MS m/z: 490,2 (ES+, M+H).

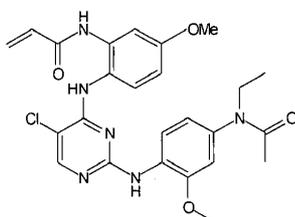
Ejemplo 196



I-174

10 (2-(N-(4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)acetamido)etil)carbamato de terc-butilo: el compuesto **I-174** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (2-(N-(4-amino-3-metoxifenil)acetamido)etil)carbamato de terc-butilo. MS m/z: 596,3 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32(s, 9H), 1,71(s, 3H), 3,02(m, 2H), 3,58(t, 2H J=6,4Hz), 3,82(s, 3H), 5,76-5,79(dd, 1H, J=1,9, 10,2Hz), 6,27-6,32(dd, 1H, J= 1,9, 17Hz), 6,45-6,52(dd, 1H, J=10,2, 17Hz), 6,67(d, 1H J=8,5Hz), 6,80(m, 1H), 6,99(s, 1H), 7,22-7,32(m, 2H), 7,43(d, 1H, J=7,9Hz), 7,69(d, 1H, J=6,7Hz), 7,76(s, 1H), 7,87(d, 1H, J=8,3Hz), 8,11(s, 1H), 8,58(s, 1H), 10,16(s, 1H).

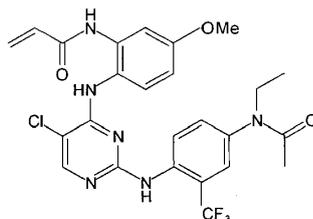
15 Ejemplo 197



I-175

20 N-(2-((5-cloro-2-((4-(N-etilacetamido)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-175** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N-(4-amino-3-metoxifenil)-N-etilacetamida y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 511,2 (ES+, M+H); ¹H RMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,84(t, 2H), 0,98(t, 3H, J = 7,19Hz), 1,22-1,26(m, 3H), 1,70(s, 3H), 3,57(c, 2H, J=7,2Hz), 3,75(s, 3H), 3,81(s, 3H), 5,74-5,77(dd, 1H, J=1,8, 10,2Hz), 6,24-6,29(dd, 1H, J= 1,8, 17,0Hz), 6,44-6,51(dd, 1H, J=10,2, 17,0Hz), 6,57(d, 1H, J=8,7Hz), 6,85-6,87(m, 2H), 7,17(d, 1H, J=2,8Hz), 7,46(d, 1H, J=8,8Hz), 7,69(s, 1H), 7,85(d, 1H, J=8,3Hz), 8,05(s, 1H), 8,43(s, 1H), 9,95(s, 1H).

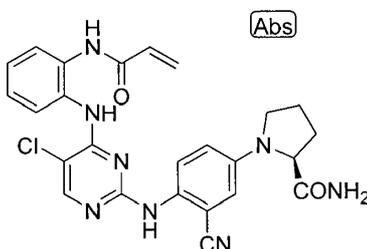
Ejemplo 198



I-176

N-(2-((5-cloro-2-((4-(N-etilacetamido)-2-(trifluorometil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-176** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N-(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)-N-etilacetamida y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 549,2 (ES+, M+H); ¹H RMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,97(s a, 3H), 1,68(s a, 3H), 3,63(m, 2H), 3,71(s, 3H), 5,75-5,78(dd, 1H J=1,8, 10,2Hz), 6,24-6,29(dd, 1H J= 1,8, 17Hz), 6,44-6,50(dd, 1H J= 10,2, 17Hz), 6,74-6,77(dd, 1H J= 2,9, 9Hz), 7,04(d, 1 H, J = 2,7Hz), 7,42-7,46(m, 2H), 7,53(s a, 1H), 7,73(d, 1H, J=8Hz), 8,04(s, 1H), 8,29(s, 1H), 8,38(s, 1H), 9,95(s, 1H).

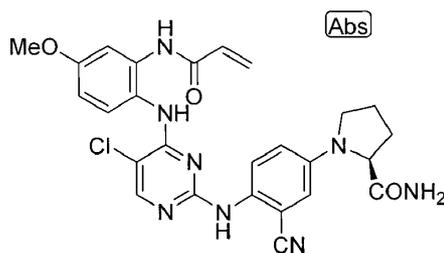
10 Ejemplo 199



I-177

(S)-1-(4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida: el compuesto **I-177** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-1-(4-amino-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida. MS m/z: 503,2 (ES+, M+H); ¹H RMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,93-2,0(m, 3H), 2,19-2,24(m, 1H), 3,19-3,24(m, 1H), 3,51-3,55(m, 1H), 3,92-3,95(m, 1H), 5,77-5,80(dd, 1H, J=1,9, 10,1Hz), 6,28-6,32(dd, 1H, J=1,9, 17Hz), 6,45-6,52(dd, 1H, J= 10,2, 17,1Hz), 6,66-6,68(m, 2H), 7,09(s a, 1H), 7,14-7,17(m, 2H), 7,23(d, 1H, J= 9,4Hz), 7,31-7,33(m, 1H), 7,43(s a, 1H), 7,72-7,75(m, 1H), 8,01(s, 1H), 8,40(s, 1H), 8,88(s, 1H), 10,16(s, 1H).

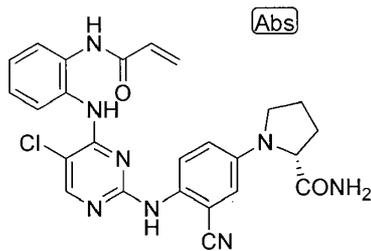
Ejemplo 200



I-178

(S)-1-(4-((4-((2-acrilamido-4-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida: el compuesto **I-178** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (S)-1-(4-amino-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 533,2 (ES+, M+H); ¹H RMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,96(c, 3H, J=5,75Hz), 2,18-2,20(m, 1H), 3,20(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,74(s, 3H), 3,93(d, 1H J=7,7Hz), 3,76-3,79(dd, 1H, J=1,7, 10,1Hz), 6,26-6,31(dd, 1H, J=1,8, 16,9Hz), 6,45-6,51(dd, 1H, J= 10,1, 16,9Hz), 6,65(m, 2H), 6,76-6,78(dd, 1H J=2,7, 8,9Hz), 7,03(s a, 1H), 7,19-7,23(m, 1H), 7,42(s a, 1H), 7,51(d, 1H J= 9,0Hz), 7,96(s, 1H), 8,26(s, 1H), 8,78(s, 1H), 10,01(s, 1H).

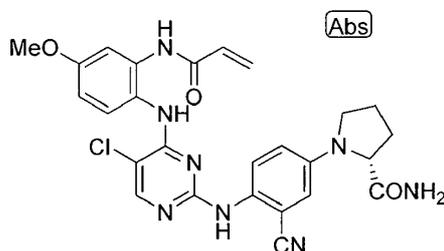
Ejemplo 201



I-179

(R)-1-(4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida: el compuesto **I-179** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (R)-1-(4-amino-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida. MS m/z: 503,2 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,94-2,0 (m, 3H), 2,19-2,24(m, 1H), 3,51-3,55(m, 1H), 3,92-3,95(m, 1H), 5,77-5,80(dd, 1H, J=1,9, 10,2Hz), 6,28-6,32(dd, 1H J=1,9, 17Hz), 6,45-6,52(dd, 1H, J=10,2, 17,1Hz), 6,66-6,68(m, 2H), 7,09(s a, 1H), 7,14-7,17(m, 2H), 7,23(d, 1H, J=9,4Hz), 7,31-7,33(m, 1H), 7,42(s a, 1H), 7,72-7,75(m, 1H), 8,01(s, 1H), 8,4(s, 1H), 8,88(s, 1H), 9,14(s, 1H), 10,16(s, 1H).

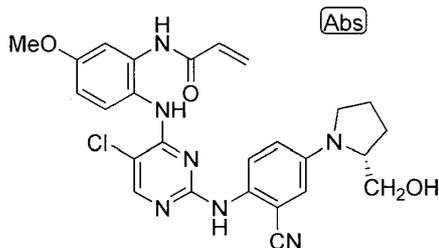
Ejemplo 202



I-180

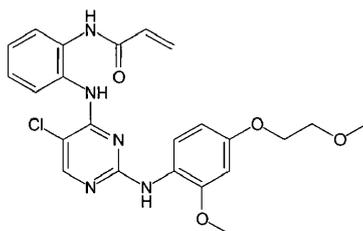
(R)-1-(4-((4-((2-acrilamido-4-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida: el compuesto **I-180** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (R)-1-(4-amino-3-cianofenil)pirrolidina-2-carboxamida y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 520,2 (ES+, M+H); ¹H RMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,89-2,02(m, 3H), 2,22(m, 1H), 3,29(c, 1H, J=7,5Hz), 3,60-3,64(m, 1H), 3,80(s, 3H), 4,12(d, 1H, J=8,4Hz), 5,78-5,81(dd, 1H, J= 1,8, 10,1Hz), 6,28-6,33(dd, 1H, J=1,9, 17Hz), 6,49-6,56(dd, 1H J= 10,2, 17Hz), 6,90-6,94(m, 2H), 7,33-7,36(m, 2H), 7,41-7,46(m, 2H), 9,30(s, 1H), 9,9(s, 1H) para la sal de TFA.

Ejemplo 203

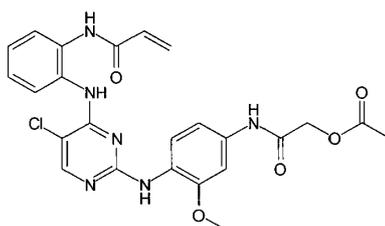


I-181

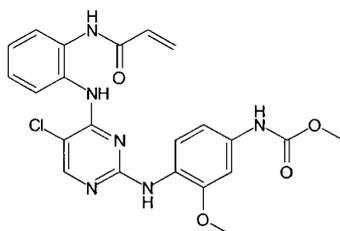
(R)-N-(2-((5-cloro-2-((2-ciano-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-181** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (R)-2-amino-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)benzonitrilo y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 520,2 (ES+, M+H); ¹HRMN(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,83-1,98(m, 5H), 2,97-3,03(m, 1H), 3,15-3,21(m, 1H), 3,34-3,38(m, 1H), 3,41-3,46(m, 1H), 3,62-3,67(m, 1H), 3,73(s, 3H), 4,76(t, 1H, J= 6,1Hz), 5,76-5,79(dd, 1H, J=1,9, 10,2Hz), 6,26-6,30(dd, 1H, J=1,9, 17Hz), 6,44-6,51(dd, 1H, J=10,1, 17Hz), 6,73-6,83(m, 3H), 7,0(d, 1H, J=2,7Hz), 7,18(d, 1H, J=8,8Hz), 7,52(d, 1H, J=8,9Hz), 7,96(s, 1H), 8,25(s, 1H), 8,77(s, 1H), 10,01(s, 1H).

Ejemplo 204**I-182**

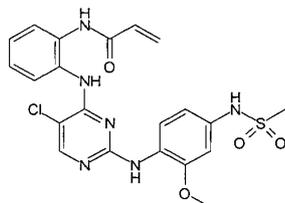
5 N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-182** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-4-(2-metoxietoxi)anilina. MS m/z: 470,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 205**I-183**

10 2-((4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)amino)-2-oxoacetato de etilo: el compuesto **I-183** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (4-amino-3-metoxifenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y reacción con ClCOCH₂OAc. MS m/z: 511,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 206**I-184**

15 (4-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)carbamato de metilo: el compuesto **I-184** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (4-amino-3-metoxifenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y reacción con cloroformiato de metilo. MS m/z: 469,0 (ES+, M+H).

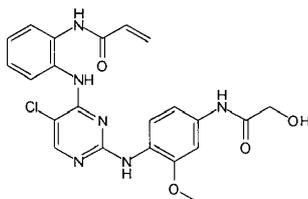
Ejemplo 207**I-185**

20 N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-185** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (4-amino-3-

ES 2 805 359 T3

metoxifenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y reacción con MsCl. MS m/z: 489,1 (ES+, M+H).

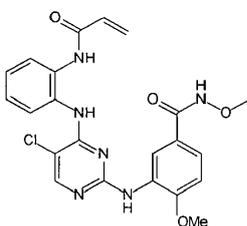
Ejemplo 208



I-186

- 5 N-(2-((5-cloro-2-((4-(2-hidroxiacetamido)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-186** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (4-amino-3-metoxifenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y reacción con ClCOCH₂OAc e hidrólisis con disolución acuosa de LiOH. MS m/z: 469,0 (ES+, M+H).

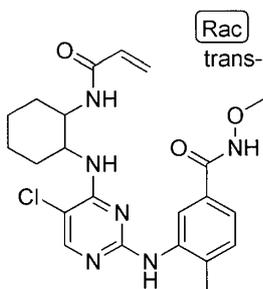
Ejemplo 209



I-187

- 10 3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N,4-dimetoxibenzamida: el compuesto **I-187** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N,4-dimetoxibenzamida. MS m/z: 469,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,68 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, J = 1,8, 10,1 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,8, 17 Hz, 1H), 6,44-6,50 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40-7,42 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 7,73-7,75 (dd, J = 2,2, 7,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 11,47 (s, 1H).

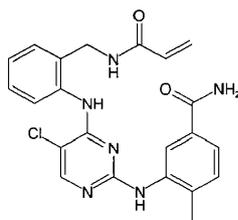
Ejemplo 210



I-188

- 20 Rac-trans-3-((4-((2-acrilamidociclohexil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-metoxi-4-metilbenzamida. El compuesto **I-188** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por trans-N-(2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z: 459,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,04-1,28 (m, 4H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,80-3,85 (m, 1H), 5,51-5,54 (dd, J = 2,6, 9,6 Hz, 1H), 6,01-6,14 (m, 2H), 6,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35-7,38 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

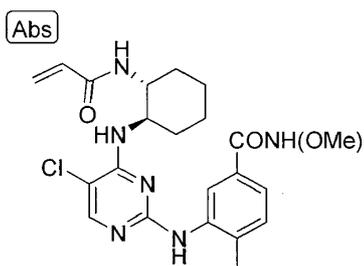
Ejemplo 211



I-189

5 3-((4-((2-(Acrilamidometil)fenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto I-189 se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminobencil)acrilamida. MS: m/z: 437,1 (ES+, M+H).

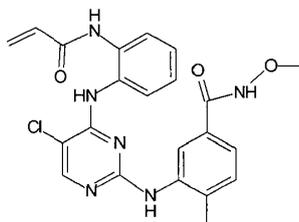
Ejemplo 212



I-190

10 3-((4-(((1R,2R)-2-acrilamidociclohexil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-metoxi-4-metilbenzamida: el compuesto I-190 se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z: 459,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,04-1,1(m, 1H), 1,20-1,28(m, 6H), 1,54-1,63(m, 2H), 1,82(d, 1H J=9,2Hz), 2,24(s, 3H), 3,58-3,63(m, 1H), 3,67(s, 3H), 3,77-3,85(m, 1H), 5,51-5,54(dd, 1H J=2,6, 9,6Hz), 6,0-6,05(dd, 1H J=2,6, 17,1Hz), 6,08-6,14(dd, 1H J=10,7, 17,1Hz), 6,64(d, 1H J=7,8Hz), 7,23(d, 1H J=7,9Hz), 7,35-7,38(dd, 1,7, 7,8Hz), 7,84(s, 1H), 7,99(d, 1H J= 7,9Hz), 8,03(s, 1H), 8,42(s, 1H), 11,6(s, 1H).

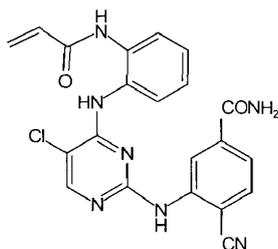
15 Ejemplo 213



I-191

20 3-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-metoxi-4-metilbenzamida: el compuesto I-191 se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida. MS m/z: 453,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,17 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,43-6,50 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,20-7,25 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,41 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,72 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

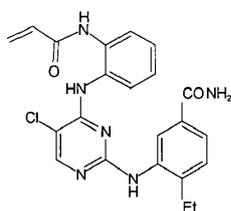
Ejemplo 214



I-192

- 5 3-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-cianobenzamida: el compuesto **I-192** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-cianobenzamida. MS m/z: 434,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 5,78-5,81(dd, 1H, J=1,9, 10,2Hz), 6,28-6,33(dd, 1H, J=1,9, 17Hz), 6,44-6,51(dd, 1H, J= 10,2, 17Hz), 7,10-7,13(m, 2H), 7,27-7,31(m, 1H), 7,63-7,66(m, 2H), 7,69-7,01(m, 1H), 7,79(d, 1H, J=8,1Hz), 8,0(d, 1H, J=1,4Hz), 8,11-8,13(m, 2H), 8,57(s, 1H), 10,2(s, 1H).

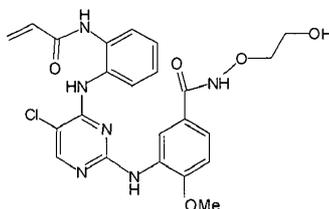
Ejemplo 215



I-193

- 10 3-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-etilbenzamida: el compuesto **I-193** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-etilbenzamida. MS m/z: 437,1 (ES+, M+H).

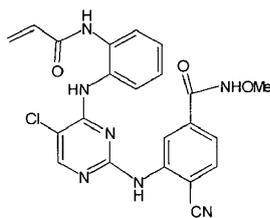
Ejemplo 216



I-194

- 15 3-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamida: el compuesto **I-194** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamida. MS m/z: 499,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,58 (c, J = 5,3 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,76 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,77-5,80 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 6,44-6,50 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,29-7,31 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 1H), 7,42-7,45 (dd, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,72-7,75 (dd, J = 2,6, 7,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).
- 20

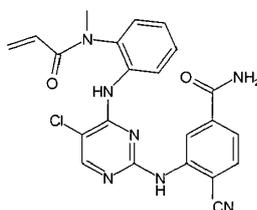
Ejemplo 217



I-195

3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-ciano-N-metoxibenzamida: el compuesto **I-195** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-ciano-N-metoxibenzamida: MS m/z: 464,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,70 (s, 3H), 5,78-5,81 (dd, 1H, J=1,8, 10Hz), 6,28-6,33 (dd, 1H, J=1,8, 16,97Hz), 6,45-6,51 (dd, 1H, J=10, J=17Hz), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,30-7,32 (dd, 1H, J=1,9, J=7,7Hz), 7,50-7,52 (dd, 1H, J=1,3, 8Hz), 7,67-7,69 (dd, 1H, J=1,68, 7Hz), 7,80-7,82 (d, 1H, J=8Hz), 7,88 (s, 1H), 8,14(s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,91 (s, 1H).

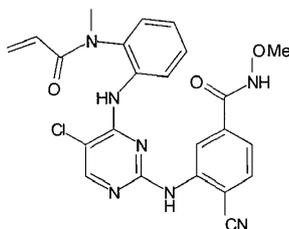
Ejemplo 218



I-196

3-((5-cloro-4-((2-(N-metilacrilamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-cianobenzamida: el compuesto **I-196** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-N-metilacrilamida. MS m/z: 448,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,07 (s, 3H), 5,31-5,36 (dd, J = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 5,80-5,87 (dd, J = 10,0, 16,7 Hz, 1H), 5,98-6,02 (dd, J = 2,4, 16,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,41-7,16 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

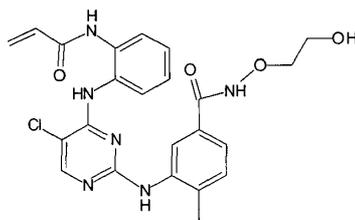
Ejemplo 219



I-197

3-((5-Cloro-4-((2-(N-metilacrilamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-ciano-N-metoxibenzamida: el compuesto **I-197** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-ciano-N-metoxibenzamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-N-metilacrilamida. MS m/z: 479,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 3,21 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,42-5,45 (dd, J = 1,9, 10,3 Hz, 1H), 5,97-6,04 (dd, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H), 6,15-6,20 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41-7,16 (dd, J = 6,6, 13,4 Hz, 2H), 7,68-7,71 (dd, J = 2,5, 7,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

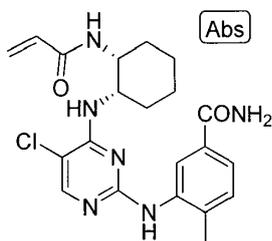
Ejemplo 220



I-198

5 3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-198** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-N-(2-hidroxietoxi)-4-metilbenzamida. MS m/z: 483,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,31 (s, 3H), 3,58 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,80 (s a, 1H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 6,43-6,50 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,41-7,43 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,72 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

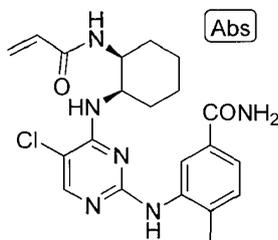
Ejemplo 221



I-199

10 3-((4-(((1S,2R)-2-acrilamidociclohexil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-199** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z: 429,2 (ES+, M+H).

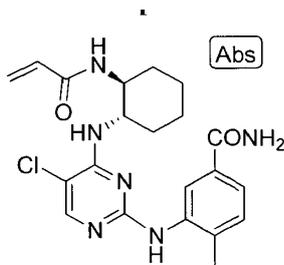
Ejemplo 222



I-200

15 3-((4-(((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-200** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-((1S,2R)-2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z: 429,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 223



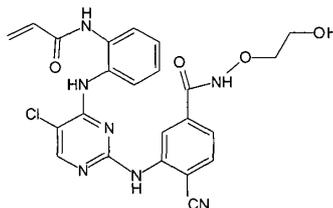
I-201

20

ES 2 805 359 T3

3-((4-(((1S,2S)-2-acrilamidociclohexil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-201** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-((1S,2S)-2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z: 429,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 224



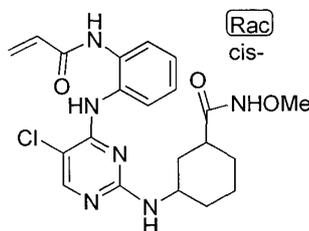
I-202

5

3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-ciano-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida: el compuesto **I-202** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-ciano-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida. MS m/z: 492,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,6 (m, 2H), 3,91-3,92 (m, 2H), 4,72 (s a, 1H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,7, 10,2 Hz, 1H), 6,28-6,33 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 6,45-6,51 (dd, J = 10,2, 17,0 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,30-7,32 (dd, J = 1,9, 7,3 Hz, 1H), 7,52-7,54 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 7,67-7,70 (dd, J = 1,8, 7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,94 (s, 1H).

10

Ejemplo 225

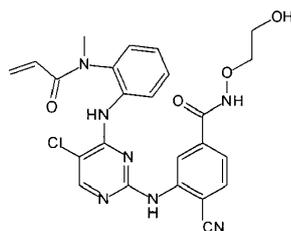


I-203

Rac-cis-3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-metoxi-ciclohexanocarboxamida. El compuesto **I-203** se preparó de forma similar al ejemplo 120, sustituyendo la 3 cis-3-aminociclohexanocarboxamida por cis-3-amino-N-metoxiciclohexanocarboxamida racémica. MS m/z: 445,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 0,8-1,11 (m, 2H), 1,19-1,27 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 3H), 1,95 (s a, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,79 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,45-6,51 (dd, J = 10,1, 16,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

15

Ejemplo 226

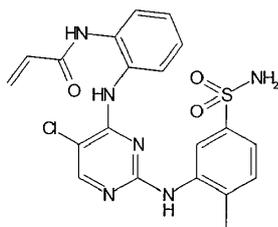


I-204

3-((5-Cloro-4-((2-(N-metilacrilamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-ciano-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida: el compuesto **I-204** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-ciano-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-N-metilacrilamida. MS m/z: 506,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,03 (s, 3H), 3,58-3,60 (m, 2H), 3,89-3,91 (t, J=4,25 Hz, 2H), 4,71-4,74 (t, J=5,58 Hz, 1H), 5,32-5,35 (dd, J=2,7 Hz, 10,2 Hz, 1H), 5,81-5,87 (dd, J=10,2 Hz, 1H), 5,98-6,02 (dd, J=2,3 Hz, 10,3 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,59-7,61 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,73-7,75 (d, J=8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 11,89 (s, 1H).

25

Ejemplo 227

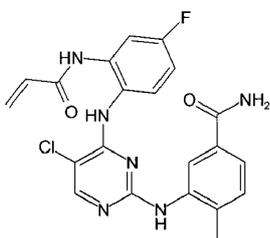


I-205

N-(2-((5-Chloro-2-((2-metil-5-sulfamoilfenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-202** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-metilbencenosulfonamida.

5 MS m/z: 459,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,18 (s, 3H), 5,78-7,81 (dd, 1H, J=1,8, 10Hz), 6,27-6,31 (dd, 1H, J=1,9, 17 Hz), 6,44-6,51 (dd, 1H, J=10, 17 Hz), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,24-34 (m, 2H), 7,46-7,48 (dd, 1H, J=1,9, 7,9Hz), 7,70 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,79 (d, 1H, J=1,8Hz), 8,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

Ejemplo 228

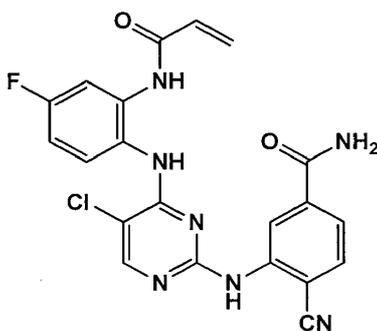


I-206

3-((4-((2-Acrlamido-4-fluorofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-206** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida.

10 MS m/z: 441,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,15 (s, 3H), 5,78-5,81 (dd, 1H, J=1,6, 10Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=1,7, 17Hz), 6,44-6,50 (dd, 1H, J=10, 17 Hz), 6,82-6,87 (m, 1H), 7,14-7,19 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,27-7,29 (d, 2H, J=7,3Hz), 7,50-7,52 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,87-7,89 (d, 2H, J=7Hz), 8,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

Ejemplo 229



I-207

3-(4-(2-Acrlamido-4-fluorofenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-cianobenzamida: el compuesto **I-207** se preparó de acuerdo con la etapa descrita a continuación. A una disolución agitada de N-(2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)acrilamida (200 mg, 0,613 mmol), que se preparó usando N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida y 2,4,5-tricloropirimidina en un método similar a la etapa 1 del ejemplo 162, en alcohol terc-amílico (5 ml) se añadió disolución acuosa de carbonato de sodio (96 mg, 0,905 mmol), 3-amino-4-cianobenzamida (100 mg, 0,324 mmol) y difenilfosfina-N,N-dimetilamina (125 mg, 0,919 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 min. A esta mezcla, se añadieron Pd₂(dba)₃ (625 mg, 0,733 mmol) y Davephos (96 mg, 0,244 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice seguido de HPLC preparativa para dar 30 mg del compuesto del título. MS m/z: 452,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 5,77-5,80(dd, 1H J=2,0Hz y 10,2Hz), 6,26-6,31(dd, 1H J=1,9Hz y 17Hz), 6,46-6,52(dd, 1H J=10,2, 17Hz), 6,90-6,95(dt, 3,0, 8,4Hz), 7,38-7,41(dd, 1H J=3,0,

20

25

ES 2 805 359 T3

10,4Hz), 7,56-7,64(m, 3H), 7,78(d, 1H J=8,1Hz), 7,96(d, 1H J=1,2Hz), 8,10-8,12(m, 2H), 8,5(s, 1H), 9,4(s, 1H), 10,02(s, 1H). MS m/z: 452,1(ES+, M+H).

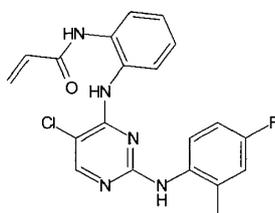
Ejemplo 230



I-208

- 5 3-((4-((2-Acrilamido-4-fluorofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metoxibenzamida: el compuesto **I-208** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-metoxibenzamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida. MS m/z: 457,3 (ES+, M+H); ¹HMRN (DMSO-*d*₆) δ 3,8 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,9, J=10Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=2, 18Hz), 6,44-6,51 (dd, 1H, J=10, 17Hz), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,32-7,36 (dd, 1H, J=2, 10Hz), 7,53-7,56 (dd, 1H, J=2,2, 18Hz), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=1,8Hz), 8,42 (s, 1H), 10,07 (s, 1H).

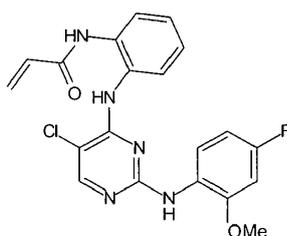
Ejemplo 231



I-209

- 15 N-(2-((5-cloro-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-209** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-fluoro-2-metilanilina. MS m/z: 398,4 (ES+, M+H); ¹HMRN (DMSO-*d*₆) δ 2,13 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,8, 10,1Hz), 6,27-6,33 (dd, 1H, J=1,8, 14Hz), 6,44-6,51 (dd, 1H, J=10, 16,9Hz), 6,86-6,91 (dt, 1H, J=10, 16,9Hz), 6,96-7,00 (dd, 1H, J=2,9, 9,7Hz), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

Ejemplo 232

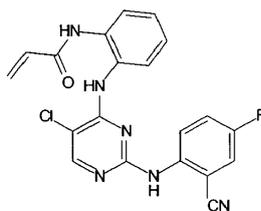


I-210

- 20 N-(2-((5-Cloro-2-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-210** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-fluoro-2-metoxianilina. MS m/z: 414,1 (ES+, M+H); ¹HMRN (DMSO-*d*₆) δ 3,78 (s, 3H), 5,76-5,79 (dd, 1H, J=1,9, 10 Hz), 6,27-6,31 (dd, 1H, J=1,8, 17Hz), 6,44-6,56 (m, 2H), 6,88-6,91 (dd, 1H, J=2,7, 10,8Hz), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,40-7,42 (dd, 1H, J=1,6, 7,3Hz), 7,66-7,68 (dd, 1H, J=1,8, 7,6Hz), 7,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

25

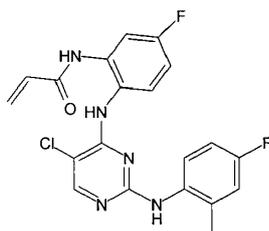
Ejemplo 233



I-211

5 N-(2-((5-Cloro-2-((2-ciano-4-fluorofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-211** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-amino-5-fluorobenzonitrilo. MS m/z: 409,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,8, 10,1 Hz), 6,28-6,32 (dd, 1H, J=1,8, 17Hz), 6,45-6,52 (dd, 1H, J=10, 17Hz), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,36-7,48 (dd, 1H, J=1,2, 7Hz), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

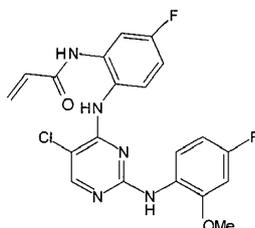
Ejemplo 234



I-212

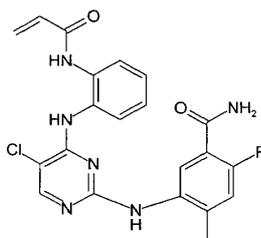
10 N-(2-((5-cloro-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)acrilamida: el compuesto **I-212** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-metoxibenzamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida. MS m/z: 416,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,11 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,4, 10,2 Hz), 6,26-6,30 (dd, 1H, J=1,8, 17 Hz), 6,47-6,53 (dd, 1H, J=10, 17 Hz), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,43-7,47 (dd, 1H, J=2,9, 10,5Hz), 7,52-7,56 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo 235

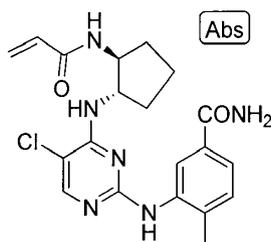


I-213

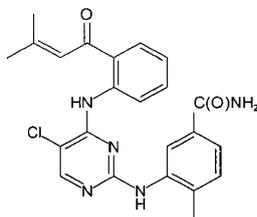
20 N-(2-((5-Cloro-2-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)acrilamida: el compuesto **I-213** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-fluoro-2-metoxianilina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida. MS m/z: 432,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,78 (s, 3H), 5,75-5,78 (dd, 1H, J=1,9, 10,2Hz), 6,24-6,29 (dd, 1H, J=1,9, 17 Hz), 6,47-6,54 (m, 2H), 6,87-6,90 (dd, 1H, J=2,8, 10,8Hz), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

Ejemplo 236**I-214**

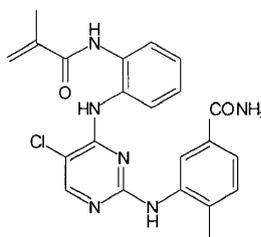
5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-4-metilbenzamida: el compuesto **I-214** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzamida. MS m/z: 441,0 (ES+, M+H).

Ejemplo 237**I-215**

3-((4-(((1S,2S)-2-acrilamidociclopentil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-215** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-((1S,2S)-2-aminociclopentil)acrilamida. MS m/z: 415,1 (ES+, M+H).

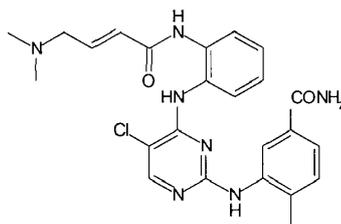
Ejemplo 238**I-216**

3-((5-Cloro-4-((2-(3-metilbut-2-enil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-216** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por 1-(2-aminofenil)-3-metilbut-2-en-1-ona. MS m/z: 436,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 239**I-217**

3-((5-Cloro-4-((2-metacrilamidofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-217** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)metacrilamida. MS m/z: 437,1 (ES+, M+H).

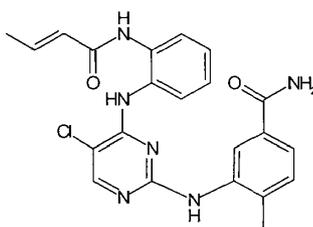
Ejemplo 240



I-218

5 (E)-3-((5-Cloro-4-((2-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-218** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (E)-N-(2-aminofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida. MS m/z: 480,2 (ES+, M+H).

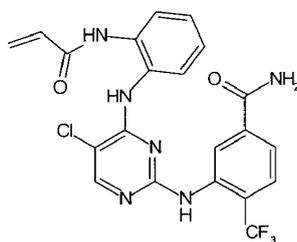
Ejemplo 241



I-219

10 (E)-3-((4-((2-(But-2-enamido)fenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-219** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (E)-N-(2-aminofenil)but-2-enamida. MS m/z: 437,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 242



I-220

15 3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-(trifluorometil)benzamida: el compuesto **I-220** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-(trifluorometil)benzamida. MS m/z: 477,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 5,78-5,81 (dd, J = 1,9, 10,1 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,43-6,50 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,79-7,01 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,04-7,08 (dt, J = 1,4, 7,5 Hz, 1H), 7,23-7,25 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71-7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81-7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,19 (s, 1H).

Ejemplo 243



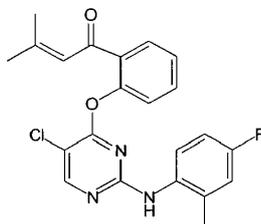
I-221

20

ES 2 805 359 T3

5 N-(2-((5-Cloro-2-((2-ciano-4-fluorofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)acrilamida: el compuesto **I-221** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-amino-5-fluorobenzonitrilo, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida. MS m/z: 427,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 5,78-5,84(dd, 1H J=2,2, 9,6Hz), 6,35-6,45(m, 2H), 6,98-7,03(dt, 1H J=3,0, 7,9Hz), 7,22-7,27(dt, 1H J=3,0, 8,1Hz), 7,39-7,42(dd, 1H J=3,0, 8,0Hz), 7,46-7,50(dd, 1H J=2,9, 10,1Hz), 7,52-7,56(dd, 1H J= 5,9, 9,0Hz), 7,66-7,70(dd, 1H J=4,9, 9,2Hz), 8,03(s, 1H).

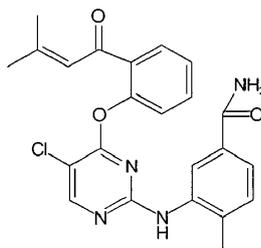
Ejemplo 244



I-222

10 1-(2-((5-Cloro-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-3-metilbut-2-en-1-ona: el compuesto **I-222** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-fluoro-2-metilaniлина, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por 1-(2-hidroxifenil)-3-metilbut-2-en-1-ona. MS m/z: 412,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,81 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,77 (a t, 1H), 6,92-6,95 (dd, 1H, J=2,7, 9,7Hz), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H, J=8Hz), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

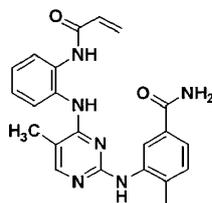
15 Ejemplo 245



I-223

20 3-((5-Cloro-4-(2-(3-metilbut-2-enoil)fenoxi)pirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-223** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por 1-(2-hidroxifenil)-3-metilbut-2-en-1-ona. MS m/z: 437,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,81(s, 3H), 1,92(s, 3H), 2,08(s, 3H), 6,35(s a, 1H), 7,15-7,17(d, 1H, J=8,0Hz), 7,22(s a, 1H), 7,31-7,35(m, 2H), 7,51-7,60(m, 3H), 7,65(d, 1H, J=1,5Hz), 7,76(s a, 1H), 8,30(s, 1H), 8,98(s, 1H).

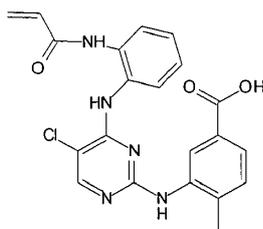
Ejemplo 246



I-224

25 3-(4-(2-Acrilamidofenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-4-metilo benzamida: el compuesto **I-224** se preparó de forma similar a la descrita en el método E del ejemplo 162 usando 2,4-dicloro-5-metilpirimidina como material de partida. m/z 403,5 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,97 (s, 3H, Me), 2,17(s, 3H), 5,78-5,81(dd, 1H J=1,8, 10,1Hz), 6,28-6,32(dd, 1H J= 1,8, 17Hz), 6,43-6,50(dd, 1H J=10,1, 17Hz), 7,04-7,08(m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,27(s a, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H J=1,7, 7,9Hz), 7,80 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,92(s, 1H), 7,97(s, 1H), 8,62(s, 1H), 10,11(s, 1H), 10,94 (s, 1H).

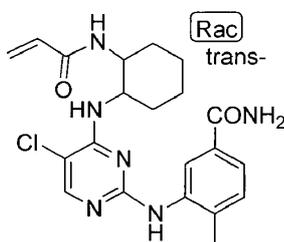
Ejemplo 247



I-225

5 Ácido 3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzoico: el compuesto **I-225** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-amino-4-metilbenzoato de terc-butilo, y escisión final del éster de t-butilo con TFA.. MS m/z: 424,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,2 (s, 3H), 5,77-5,8 (dd, J = 1,9, 10 Hz, 1H), 6,27-6,32 (dd, J = 1,9, 17 Hz, 1H), 6,44-6,5 (dd, J = 10,1, 17 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,56-7,58 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,69-7,71 (dd, J = 1,2, 8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 12,8 (s, 1H).

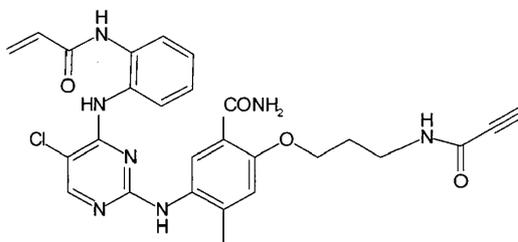
Ejemplo 248



I-226

10 Rac-trans-3-((4-((2-acrilamidociclohexil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida. El compuesto **I-226** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por trans-N-(2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z: 429,2 (ES+, M+H).

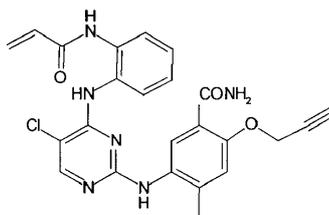
Ejemplo 249



I-227

15 5-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metil-2-(3-propiolamidopropoxi)benzamida: el compuesto **I-227** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (3-(4-amino-2-carbamoil-5-metilfenoxi)propil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y formación de amida con ácido propiólico, HATU, DIPEA en DMA. MS m/z: 548,2 (ES+, M+H).

20 Ejemplo 250

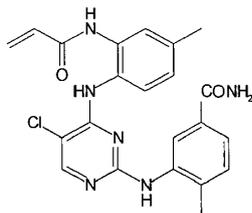


I-228

ES 2 805 359 T3

5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida: el compuesto **I-228** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida. MS m/z: 477,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 251

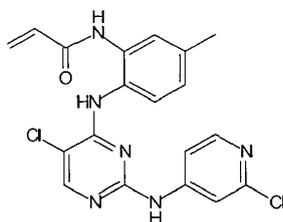


5

I-229

3-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-229** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 437,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 252

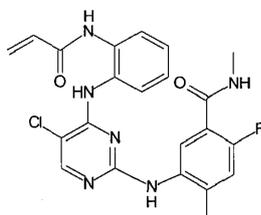


10

I-230

N-(2-((5-Chloro-2-((2-cloropiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-230** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-cloropiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 415,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 253



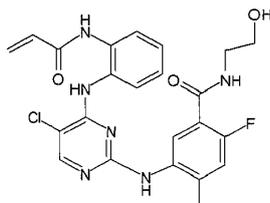
15

I-231

5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-N,4-dimetilbenzamida: el compuesto **I-231** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoato de terc-butilo, seguido de desprotección del éster de t-Bu con TFA, después acoplamiento con metilamina en presencia de HATU y DIPEA. MS m/z: 455,1 (ES+, M+H).

20

Ejemplo 254

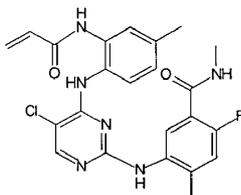


I-232

ES 2 805 359 T3

5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-232** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoato de terc-butilo, seguido de desprotección del éster de t-Bu con TFA, después acoplamiento con 2-aminoetanol en presencia de HATU y DIPEA. MS m/z: 485,1 (ES+, M+H).

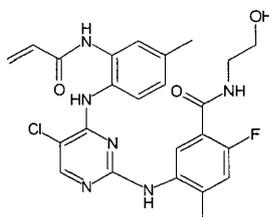
5 Ejemplo 255



I-233

10 5-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-N,4-dimetilbenzamida: el compuesto **I-233** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoato de terc-butilo, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, seguido de desprotección del éster de t-Bu con TFA, después acoplamiento con metilamina en presencia de HATU y DIPEA. MS m/z: 469,1 (ES+, M+H).

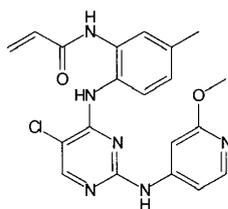
Ejemplo 256



I-234

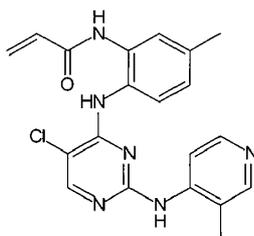
15 5-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-234** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoato de terc-butilo, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, seguido de desprotección del éster de t-Bu con TFA, después acoplamiento con 2-aminoetanol en presencia de HATU y DIPEA. MS m/z: 499,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 257

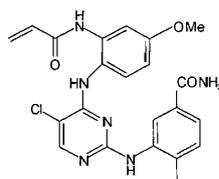


I-235

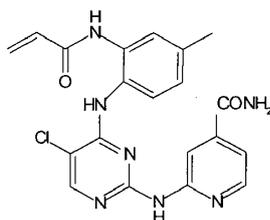
20 N-(2-((5-Cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-235** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxipiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 411,0 (ES+, M+H).

Ejemplo 258**I-236**

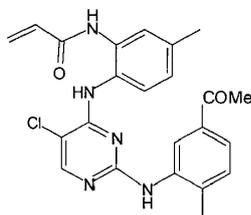
5 N-(2-((5-Chloro-2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-236** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-metilpiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 395,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 259**I-237**

10 3-((4-((2-Acrilamido-4-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida: el compuesto **I-237** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 444,4 (ES+, M+H).

Ejemplo 260**I-238**

15 2-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)isonicotinamida: el compuesto **I-238** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-aminoisonicotinamida y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 424,1 (ES+, M+H).

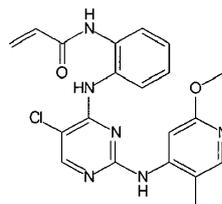
Ejemplo 261**I-239**

20 N-(2-((2-((5-Acetil-2-metilfenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-239** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(3-amino-4-metilfenil)etanona, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 436,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,22 (s, 6H), 2,38 (m, 3H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,7, 10,1 Hz, 1H), 6,25-6,30 (dd, J = 1,7, 17 Hz, 1H), 6,42-6,48 (dd, J = 10,2, 17,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2

ES 2 805 359 T3

Hz, 1H), 7,56-7,59 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).

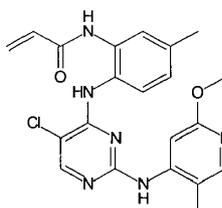
Ejemplo 262



I-240

- 5 N-(2-((5-Cloro-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-240** se preparó de forma similar al ejemplo 162, la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z: 411,0 (ES+, M+H).

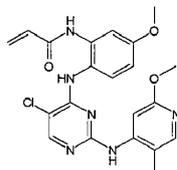
Ejemplo 263



I-241

- 10 N-(2-((5-Cloro-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-241** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 425,1 (ES+, M+H).

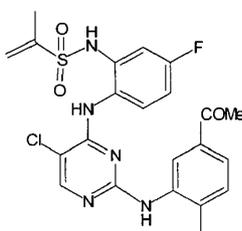
Ejemplo 264



I-242

- 15 N-(2-((5-Cloro-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-242** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 441,0 (ES+, M+H).

Ejemplo 265



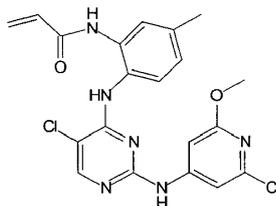
I-243

- 20 N-(2-((2-((5-Acetil-2-metilfenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-5-fluorofenil)prop-1-eno-2-sulfonamida: el compuesto **I-243** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-cianobenzamida por 1-(3-amino-4-metilfenil)etanol, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)prop-1-eno-2-

ES 2 805 359 T3

sulfonamida. MS m/z: 490,1 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,96 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,80 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 6,94-6,97 (dd, J = 3,6, 9,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

Ejemplo 266

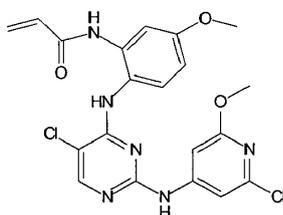


5

I-244

N-(2-((5-Cloro-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida: el compuesto **I-244** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-cloro-6-metoxipiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 446,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 267

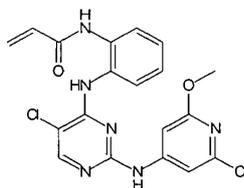


10

I-245

N-(2-((5-Cloro-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida: el compuesto **I-245** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-cloro-6-metoxipiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z: 462,1 (ES+, M+H).

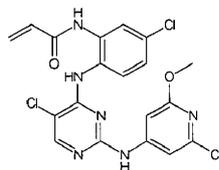
15 Ejemplo 268



I-246

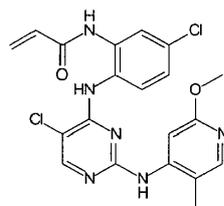
N-(2-((5-Cloro-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-246** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-cloro-6-metoxipiridin-4-amina. MS m/z: 431,0 (ES+, M+H).

20 Ejemplo 269

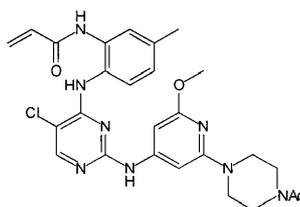


I-247

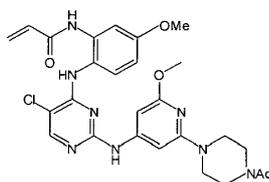
N-(5-Cloro-2-((5-cloro-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-247** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-cloro-6-metoxipiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-clorofenil)acrilamida. MS m/z: 465,0 (ES+, M+H).

Ejemplo 270**I-248**

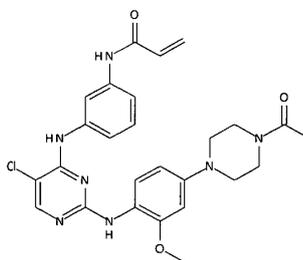
5 N-(5-Cloro-2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-248** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-clorofenil)acrilamida. MS m/z: 445,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 271**I-296**

10 N-(2-((2-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-296** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z = 537,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 272**I-297**

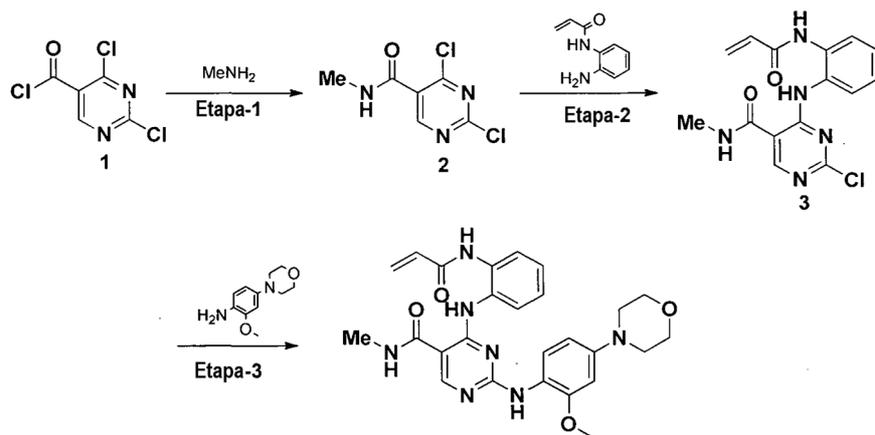
15 N-(2-((2-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-5-metoxifenil)acrilamida. El compuesto **I-297** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida. MS m/z = 553,8 (ES+, M+H).

Ejemplo 273**I-298**

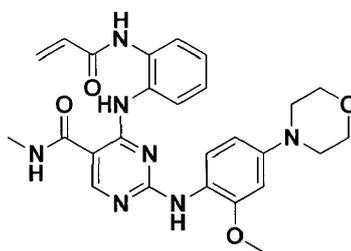
20 N-(3-((2-((4-Acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-298** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(3-aminofenil)acrilamida. MS m/z = 523,2 (ES+, M+H).

ES 2 805 359 T3

El método F empieza con cloruro de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonilo que reacciona con diferentes aminas para construir la sustitución en C5, después sigue la química del método E para terminar todos los objetivos finales.



Ejemplo 274

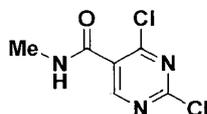


I-250

5

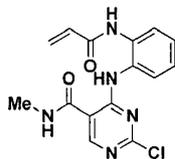
4-((2-Acrilamidofenil)amino)-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino) pirimidina-5-carboxamida: El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.

Etapas-1. Preparación de 2,4-dicloro-N-metilpirimidina-5-carboxamida (2):



- 10 A una disolución de metilamina (2 M) en THF (2,4 ml, 4,70 mmol) en DCM (50 ml), se añadieron lentamente TEA (963 mg, 9,50 mmol) y cloruro de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonilo (1 g, 4,70 mmol) a -78°C durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: acetato de etilo en hexano al 10% (R_f): 0,3). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (2x30 ml) y una disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (n° de malla 100-200) con acetato de etilo en hexano al 5% para obtener la 2,4-dicloro-N-metilpirimidina-5-carboxamida en forma de un sólido blanco. Rendimiento: (400 mg, 33%). $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (s, 1H), 6,50 (s a, 1H), 3,07 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz).
- 15

Etapas-2. Preparación de 4-(2-acrilamidofenilamino)-2-cloro-N-metilpirimidina-5-carboxamida

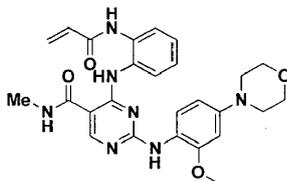


- 20 A una disolución de 2,4-dicloro-N-metilpirimidina-5-carboxamida (400 mg, 1,95 mmol) en NMP (1 ml), se añadieron N-(2-aminofenil)acrilamida (316 mg, 1,951 mmol) y DIPEA (503 mg, 3,902 mmol) y se calentó a 120°C durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en DCM al 5% (R_f): 0,3). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (n° de malla 100-200) con metanol en DCM al 2% para obtener 4-(2-acrilamidofenilamino)-2-cloro-N-
- 25

ES 2 805 359 T3

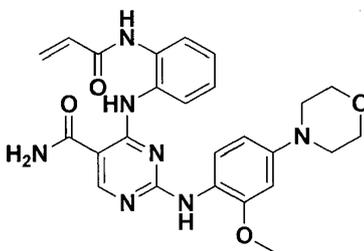
metilpirimidina-5-carboxamida en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento: (180 mg, 28%). MS: m/z 332,1 (ES+, M+H).

Etapa 3. Preparación de 4-(2-acrilamidofenilamino)-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-N-metilpirimidina-5-carboxamida:



5 A una disolución de 4-(2-acrilamidofenilamino)-2-cloro-N-metilpirimidina-5-carboxamida (40 mg, 0,12 mmol) en p-TSA 0,08 M/1,4-dioxano (5 ml), se añadió 2-metoxi-4-morfolinoanilina (25,13 mg, 0,12 mmol) y se calentó a 100°C durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en DCM al 5% (R_f): 0,3). El 1,4 dioxano se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) con metanol en DCM al 2% para obtener la 4-(2-acrilamidofenilamino)-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-N-metilpirimidina-5-carboxamida en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento: (8 mg, 13%). MS: m/z 504,3 (ES+, M+H).

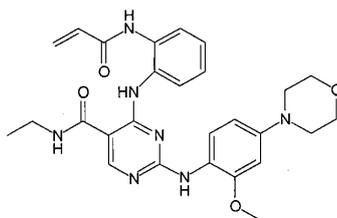
Ejemplo 275



I-249

15 4-((2-Acrlamidofenil)amino)-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino) pirimidina-5-carboxamida. El compuesto **I-249** se hizo de una forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por hidróxido amónico en la etapa-1. MS: m/z 490,4 (ES+).

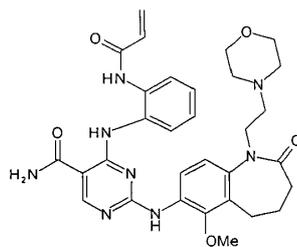
Ejemplo 276



I-251

20 4-((2-Acrlamidofenil)amino)-N-etil-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-251** se preparó de forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por etilamina en la etapa-1: MS m/z 518,3 (ES+, M+H).

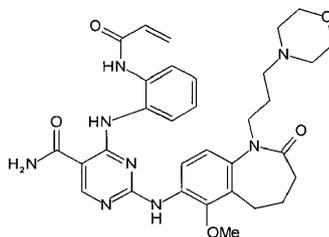
Ejemplo 277



I-252

4-((2-Acrilamidofenil)amino)-2-((6-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto I-252 se preparó de forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por hidróxido amónico, y sustituyendo la 2-metoxi-4-morfolinoanilina por 7-amino-6-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona. MS m/z 601,3 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,46 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,88-2,90 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 2H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,94-7,12 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,90-8,29 (s a, 1H), 8,21-8,29 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

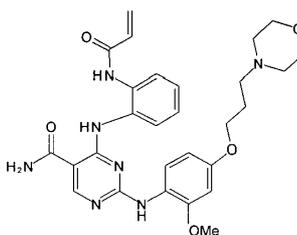
10 Ejemplo 278



I-253

4-((2-Acrilamidofenil)amino)-2-((6-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto I-253 se preparó de forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por hidróxido amónico, y sustituyendo la 2-metoxi-4-morfolinoanilina por 7-amino-6-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona. MS m/z 615,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,22-1,26 (m, 3H), 1,59 (s a, 3H), 2,2 (m, 10H), 3,49 (s a, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,68-5,71 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 6,16-6,21 (dd, J = 2,0, 17,1 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,3, 17,1 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 11,44 (s, 1H).

20 Ejemplo 279

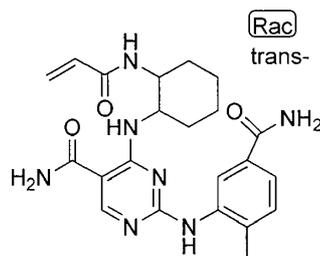


I-254

4-((2-Acrilamidofenil)amino)-2-((2-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto I-254 se preparó de forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por hidróxido amónico, y sustituyendo la 2-metoxi-4-morfolinoanilina por 2-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)anilina. MS m/z 546,3 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,88 (m, 2H), 2,37 (s a, 4H), 2,44 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,03 (t, 6,2 Hz, 2H), 5,68-5,71 (dd, J = 1,6, 10,3 Hz, 1H), 6,16-6,21 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,39-6,47 (m, 2H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).

25

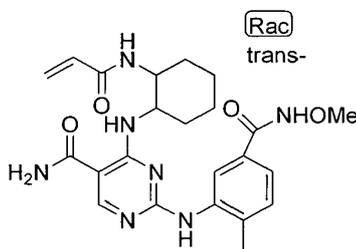
Ejemplo 280



I-255

Rac-trans-4-((2-acrilamidociclohexil)amino)-2-((5-carbamoil-2-metilfenil)amino)pirimidina-5-carboxamida. El compuesto **I-255** se preparó de forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por hidróxido amónico, sustituyendo la 2-metoxi-4-morfolinoanilina por 3-amino-4-metilbenzamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por trans-N-(2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z 438,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,23 (m, 4H), 1,16 (m, 2H), 1,58 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 5,43-5,46 (dd, J = 3,3, 8,9 Hz, 1H), 5,94 (m, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,53-7,56 (dd, J = 1,7, 7,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

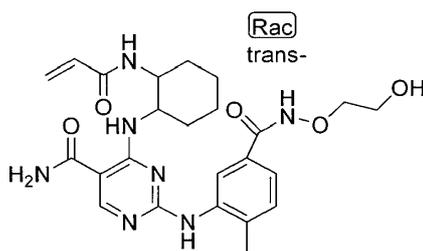
10 Ejemplo 281



I-256

Rac-trans-4-((2-acrilamidociclohexil)amino)-2-((5-(metoxicarbamoil)-2-metilfenil)amino)pirimidina-5-carboxamida. El compuesto **I-256** se preparó de forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por hidróxido amónico, sustituyendo la 2-metoxi-4-morfolinoanilina por 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por trans-N-(2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z 468,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,08-1,14 (m, 4H), 1,22 (m, 2H), 1,57 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,44-5,47 (dd, J = 3,6, 8,6 Hz, 1H), 5,94 (m, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39-7,42 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,02-9,04 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 11,63 (s, 1H).

20 Ejemplo 282



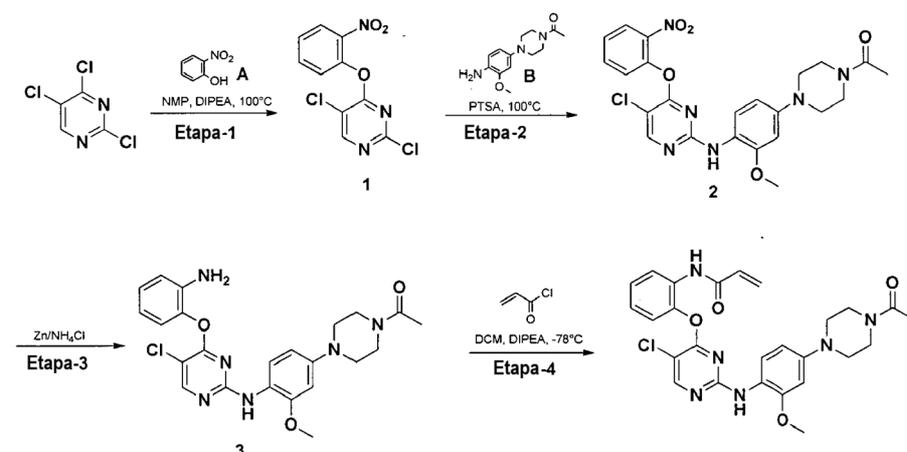
I-257

Rac-trans-4-((2-acrilamidociclohexil)amino)-2-((5'-((2-hidroxi-etoxi)carbamoil)-2-metilfenil)amino)pirimidina-5-carboxamida. El compuesto **I-257** se preparó de forma similar al ejemplo 274, sustituyendo la metilamina por hidróxido amónico, sustituyendo la 2-metoxi-4-morfolinoanilina por 3-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzamida, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por trans-N-(2-aminociclohexil)acrilamida. MS m/z 498,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,08-1,25 (m, 4H), 1,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,80 (s a, 1H), 1,86 (s a, 2H), 2,05 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,57 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,59 (m, 3H), 3,88 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 5,44-5,47 (dd, J = 3,5, 8,9 Hz, 1H), 5,95 (m, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,44 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H).

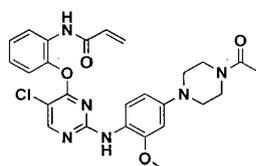
25

ES 2 805 359 T3

El método G describe la síntesis de objetivos finales con un enlace éter entre el anillo aromático sustituido con un grupo funcional de sitio activo y el núcleo de pirimidina. La secuencia química y condiciones se demuestran a continuación.



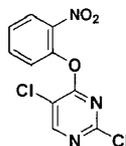
5 Ejemplo 283



I-259

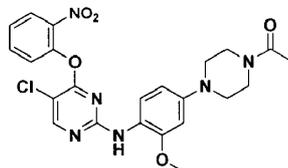
N-(2-((2-((4-(5-cloro-4-(2-nitrofenoxi)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona)amino)-5-cloropirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.

Etapas-1. Preparación de 2,5-dicloro-4-(2-nitrofenoxi)pirimidina:



10 A una disolución agitada de 2,4,5-tricloropirimidina (1,3 g, 7,19 mmol) en NMP (3 ml), se añadieron DIPEA (1,85 g, 14,3 mmol) y 2-nitrofenol (1 g, 7,19 mmol) y se calentó a 100°C durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: acetato de etilo en hexano al 20% (R_f): 0,3). La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado (50 ml). El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó para obtener 2,5-dicloro-4-(2-nitrofenoxi)pirimidina en forma de un sólido blanquecino. (Rendimiento: 1,7g, 85%). ^1H RMN(400MHz, D_6 -DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,70 (m, 2H).

Etapas-2. Preparación de 1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-nitrofenoxi)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona



20 A una disolución agitada de 2,5-dicloro-4-(2-nitrofenoxi)pirimidina (300 mg, 1,052 mmol) en p-PTSA 0,08M/1,4-dioxano (10 ml) se añadió 1-(4-(4-amino-3-metoxi fenil)piperazin-1-il)etanona (262 mg, 1,052 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en cloroformo al 5% (R_f): 0,4). El 1,4-dioxano se evaporó a presión reducida y el resto se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y el resto se lavó con agua (10 ml) seguido de disolución saturada de NaHCO_3 (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) con metanol en cloroformo al 3% para obtener la 1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-nitrofenoxi)pirimidin-2-

ES 2 805 359 T3

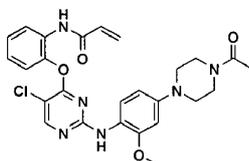
ilamino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona en forma de un sólido gris. (Rendimiento: 140 mg, 26,6%). MS: m/z 308,4 (ES+, M+H).

Etapa-3. Preparación de 1-(4-(4-(4-(2-aminofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona:



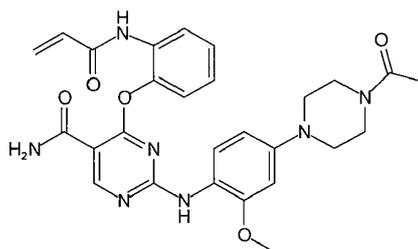
- 5 A una disolución agitada de 1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-nitrofenoxi)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona (140 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano:agua (10 ml:4ml), se añadieron zinc en polvo (81 mg, 1,4 mmol) y cloruro amónico (74 mg, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en cloroformo al 5% (R_f): 0,3). La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró.
- 10 se concentró. El compuesto bruto se lavó con n-pentano para obtener la 1-(4-(4-(4-(2-aminofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona en forma de un sólido amarillo pálido. (Rendimiento: 90 mg, 68,7%). $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,20 (s a, 1H), 4,90 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).

Etapa-4. Preparación de N-(2-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida:



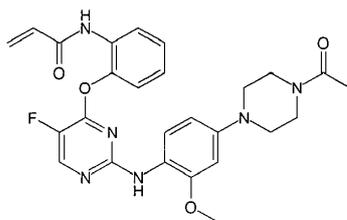
- 15 A una disolución agitada de 1-(4-(4-(4-(2-aminofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona (75 mg, 0,16 mmol) en DCM (5 ml), se añadieron DIPEA (42 mg, 0,33 mmol) y cloruro de acrililo (15 mg, 0,165 mmol) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 15 min. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en cloroformo al 10% (R_f): 0,2). La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por prep-HPLC para obtener la N-(2-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento: 28 mg, 33,7%). MS: m/z 523,2 (ES+, M+H). $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 6,22 (s a, 1H), 6,127 (s, 1H), 5,70 (dd, 1H, J = 2,0, 10,4 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,06 (a t, 2), 3,00 (a t, 2H), 2,03 (s, 3H).
- 20
- 25

Ejemplo 284



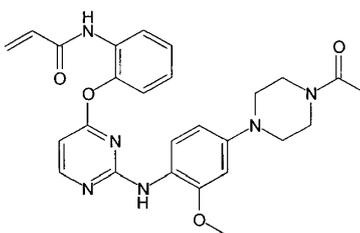
I-258

- 2-((4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-4-(2-acrilamidofenoxi) pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-258** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina: MS m/z 532,2 (ES+, M+H); $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,05 (s, 3H), 3,12 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,14 (dd, J = 1,4, 10,2 Hz, 1H), 6,41-6,48 (dd, J = 10,2, 17,3 Hz, 1H), 6,50-6,58 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).
- 30

Ejemplo 285**I-260**

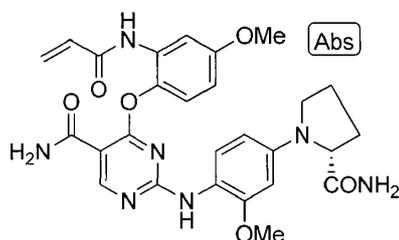
N-(2-((2-((4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida: el compuesto **I-260** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina como la pirimidina: MS m/z 507,3 (ES+, M+H).

5

Ejemplo 286**I-261**

N-(2-((2-((4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida: el compuesto **I-261** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina como la pirimidina. MS m/z 489,3 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,02 (s, 3H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,65-5,68 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 6,15-6,20 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,26-6,31 (m, 2H), 6,50-6,56 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H).

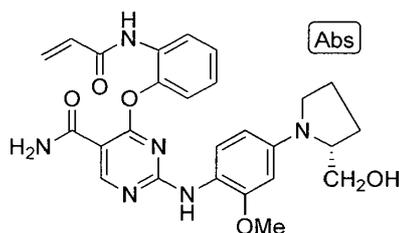
10

Ejemplo 287**I-262**

(R)-4-(2-Acrlamido-4-metoxifenoxi)-2-((4-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-262** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, sustituyendo el 2-nitrofenol por 4-metoxi-2-nitrofenol, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por (R)-1-(4-amino-3-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxamida. MS m/z 548,2 (ES+, M+H).

15

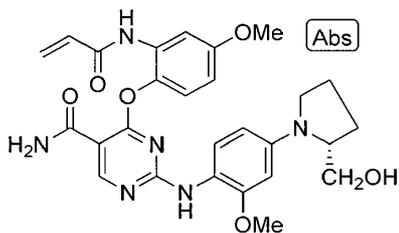
20

Ejemplo 288**I-263**

ES 2 805 359 T3

(R)-4-(2-Acrilamidofenoxy)-2-((4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-263** se preparó de forma similar al ejemplo 283, sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por (R)-1-(4-amino-3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metanol. MS m/z 505,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 289



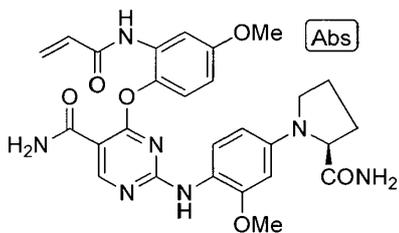
I-264

5

(R)-4-(2-acrilamido-4-metoxifenoxi)-2-((4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-264** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, sustituyendo el 2-nitrofenol por 4-metoxi-2-nitrofenol, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por (R)-1-(4-amino-3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)metanol. MS m/z 535,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,85-2,05 (m, 3H), 3,05 (c, J=8,2 Hz, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,39 (t, J=8,0 Hz, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,75 (t, J=5,3 Hz, 1H), 6,11- 6,16 (m, 2H), 6,24 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J=10,2, 17,3 Hz, 1H), 6,52-6,56 (m, 2H), 7,05 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

10

Ejemplo 290



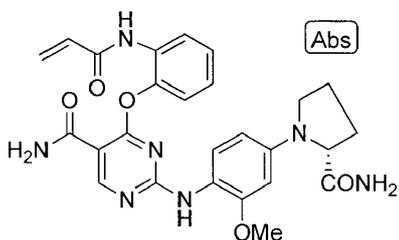
I-265

15

(S)-4-(2-Acrilamido-4-metoxifenoxi)-2-((4-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-265** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, sustituyendo el 2-nitrofenol por 4-metoxi-2-nitrofenol, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por (S)-1-(4-amino-3-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxamida: MS m/z 548,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,01-2,03 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 1H), 6,02-6,05 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 6,11-6,14 (dd, J = 1,5, 10,1 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,1, 17,3 Hz, 1H), 6,51-6,56 (m, 2H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (s a, 2H), 7,88 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 11,79 (s, 1H).

20

Ejemplo 291



I-266

25

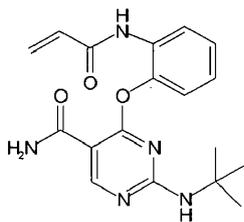
(R)-4-(2-acrilamidofenoxy)-2-((4-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-266** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por (R)-1-(4-amino-3-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxamida. MS m/z 518,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CDCl₃) δ 2,03-2,08 (m, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,60 (s a, 2H), 6,01-6,03 (dd, J =

30

ES 2 805 359 T3

1,0, 10,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,22-6,25 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,39-6,48 (m, 2H), 6,63-6,68 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 8,05 (s a, 2H), 8,07 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,14 (s a, 1H).

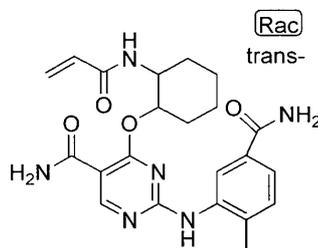
Ejemplo 292



I-267

- 5 4-(2-Acrilamidofenoxi)-2-(terc-butilamino)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-267** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por t-butilamina. MS m/z 356,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,38 (s, 9H), 6,13-6,16 (dd, J = 1,1, 10,3 Hz, 1H), 6,40-6,58 (m, 2H), 7,05 (s a, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,81 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 11,68 (s, 1H).

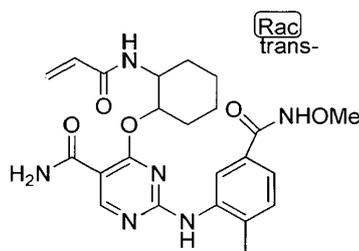
10 Ejemplo 293



I-268

- 15 Rac-trans-4-((2-acrilamidociclohexil)oxi)-2-((5-carbamoyl-2-metilfenil)amino)pirimidina-5-carboxamida. El compuesto **I-267** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, sustituyendo el 2-nitrofenol por trans-2-(hidroxiciclohexil)carbamato de terc-butilo, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por 3-amino-4-metilbenzamida: MS m/z 439,3 (ES+, M+H).

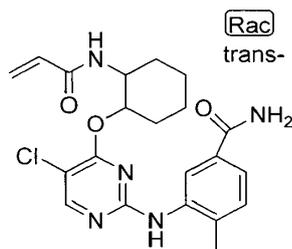
Ejemplo 294



I-269

- 20 Rac-trans-4-((2-acrilamidociclohexil)oxi)-2-((5-(metoxicarbamoyl)-2-metilfenil)amino)pirimidina-5-carboxamida. El compuesto **I-269** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, sustituyendo el 2-nitrofenol por trans-2-(hidroxiciclohexil)carbamato de terc-butilo, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida, seguido de desprotección de Boc usando TFA y formación de amida con cloruro de acrililo. MS m/z 469,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,04-1,28 (m, 4H), 1,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,81 (s a, 1H), 1,86 (s a, 2H), 2,10-2,20 (s a, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,01-4,07 (m, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,52-5,55 (dd, J = 3,2, 9,1 Hz, 1H), 6,01-6,14 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47-7,50 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

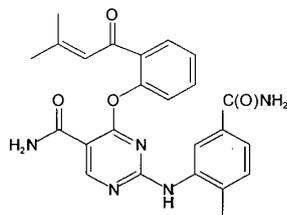
Ejemplo 295



I-270

Rac-trans-3-((4-((2-acrilamidociclohexil)oxi)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-4-metilbenzamida. El compuesto **I-270** se preparó de forma similar al ejemplo 283, sustituyendo el 2-nitrofenol por trans-2-(hidroxiciclohexil)carbamato de terc-butilo, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por 3-amino-4-metilbenzamida, seguido de desprotección de Boc usando TFA y formación de amida con cloruro de acrililo. MS m/z 430,1 (ES+, M+H).

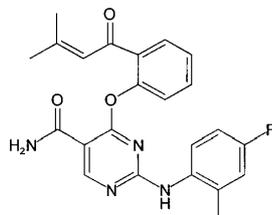
Ejemplo 296



I-271

2-((5-Carbamoil-2-metilfenil)amino)-4-(2-(3-metilbut-2-enil)fenoxi)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-271** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, sustituyendo el 2-nitrofenol por 2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por 3-amino-4-metilbenzamida, seguido de reacción con cloruro de (2-metilprop-1-en-1-il)magnesio. MS m/z 446,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,78 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 6,4 (s a, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3-7,32 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

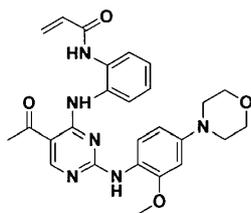
Ejemplo 297



I-272

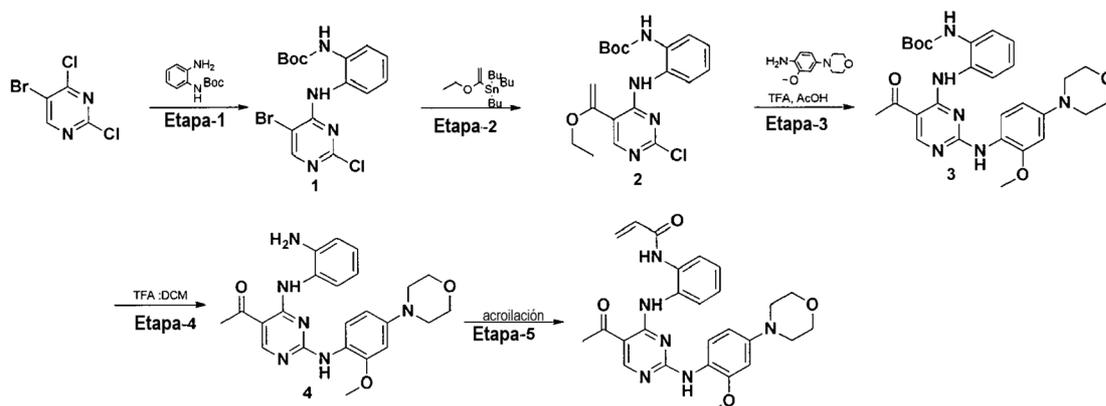
2-((4-Fuoro-2-metilfenil)amino)-4-(2-(3-metilbut-2-enil)fenoxi)pirimidina-5-carboxamida: el compuesto **I-272** se preparó de forma similar al ejemplo 283, usando 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida como la pirimidina, sustituyendo el 2-nitrofenol por 2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida, y sustituyendo la 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona por 4-fluoro-2-metilaniлина, seguido de reacción con cloruro de (2-metilprop-1-en-1-il)magnesio. MS m/z 421,4 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,78 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,93 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,65-7,67 (dd, J=1,5 Hz, 7,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 298



I-273

N-(2-(5-acetil-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il-amino)fenil)acrilamida: El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.



5

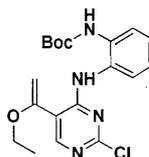
Etapa-1. Preparación de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo:



10

A una disolución de 2-aminofenilcarbamato de terc-butilo (2 g, 9,6 mol) en NMP (15 ml), se añadieron DIPEA (3,1 g, 24 mmol) y 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (2,78 g, 14,4 mmol) y se calentó a 120°C durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en DCM al 5% (R_f): 0,6). La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml). El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (35 ml) y se secó para obtener el 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento: (2,2 g, 62%). MS: m/z 399,1 (ES+, M+H).

Etapa-2. Preparación de 2-(2-cloro-5-(1-etoxivinil)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo:



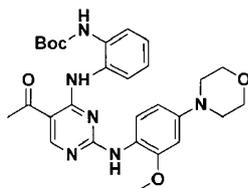
15

A una disolución de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (1,4 g, 3,5 mmol) en DMF seca (15 ml), se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (2,5 g, 7 mmol) y se desgasificó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (122 mg, 0,1 mmol) y se desgasificó de nuevo durante otros 5 min. La temperatura se elevó a 100°C, y la mezcla se agitó durante 4 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: acetato de etilo en hexano al 30% (R_f): 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x35 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (n° de malla 100-200) con acetato de etilo en hexano al 10% para obtener 2-(2-cloro-5-(1-etoxivinil)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento: (500 mg, 38%). MS: m/z 391,1 (ES+, M+H).

25

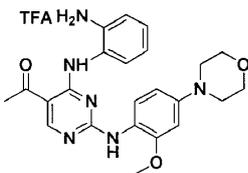
Etapa-3. Preparación de 2-(5-acetil-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo:

ES 2 805 359 T3



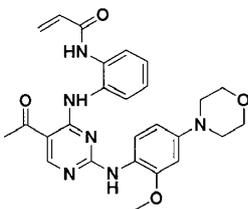
5 A una disolución de 2-(2-cloro-5-(1-etoxivinil)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (350 mg, 0,897 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadieron ácido acético (54 mg, 0,897 mmol) y TFA (9 mg, 0,0897 mmol) y se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió; se añadió 2-metoxi-4-morfolinoanilina (186 mg, 0,897 mmol) y se agitó a 100°C durante 4 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: acetato de etilo en hexano al 30% (R_f): 0,3). La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (n° de malla 100-200) con acetato de etilo en hexano al 20% para obtener el 2-(5-acetil-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: (250 mg, 52%). MS: m/z 535,3 (ES+, M+H).

10 Etapa-4. Preparación de 1-(4-(2-aminofenilamino)-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-5-il)etanona (4):



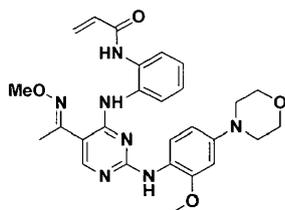
15 A una disolución de 2-(5-acetil-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (100 mg) en DCM (5 ml), se añadió TFA (1ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 h a t.a. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en DCM al 5% (R_f): 0,5). Después de eliminar el TFA a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo 85 mg (Rendimiento: 98%). MS: m/z 435,2 (ES+).

Etapa-5. Preparación de N-(2-(5-acetil-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il amino)fenil)acrilamida:



20 A una disolución de 1-(4-(2-aminofenilamino)-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-5-il)etanona (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron DIPEA (55 mg, 0,46 mmol) y cloruro de acrililo (20,7 mg, 0,23 mmol) a -20°C, y la mezcla se agitó durante 30 min. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en DCM al 5%. (R_f): 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (n° de malla 100-200) con metanol en DCM al 3% para obtener N-(2-(5-acetil-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento: (30 mg, 26%). MS: m/z 489,2 (ES+); $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (s a, 1H), .06 (a t, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,20 (dd, 1H, $J = 2,0, 17,2$ Hz), 5,74 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,72 (m, 7H), 3,12 (m, 4 H, 3,24 (s a, 3H).

Ejemplo 299

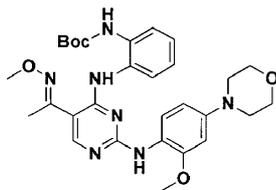


30

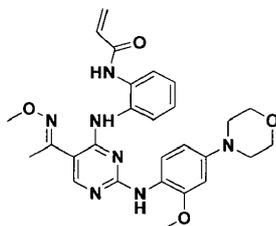
I-274

ES 2 805 359 T3

(E)-N-(2-((2-(2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-5-(1-(metoxiimino)etil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. Este compuesto se sintetizó a través de los siguientes compuestos intermedios:

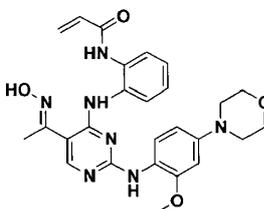


5 (E)-2-(2-(2-Metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(1-(metoxi imino)etil)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamatato de terc-butilo. A una disolución de 2-(5-acetil-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamatato de terc-butilo (Compuesto intermedio 3 en el ejemplo 298) (100 mg, 0,18 mmol) en etanol (5 ml), se añadieron hidrocloreto de metoxilamina (55 mg, 0,79 mmol), DIPEA (46 mg, 0,36 mmol) y piridina (0,5 ml) y se calentó a 100°C durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida había terminado (sistema de TLC: metanol en DCM al 5% (R_f): 0,3). El etanol se evaporó a presión reducida y el resto se diluyó con agua (10 ml), se filtró y se secó para obtener (E)-2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(1-(metoxiimino)etil)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamatato de terc-butilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: (70 mg, 66%). MS: m/z 564,3 (ES+, M+H).



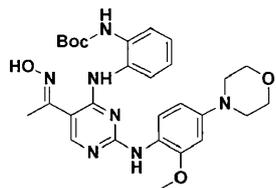
15 (E)-N-(2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(1-(metoxiimino)etil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida: El compuesto del título se preparó de la misma forma descrita en la etapa 4 del ejemplo 283 con desprotección de Boc usando TFA seguido de reacción con cloruro de acrilóilo. MS: m/z 518,4 (ES+, M+H).

Ejemplo 300

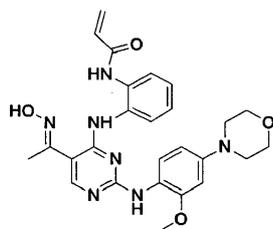


I-275

(E)-N-(2-((5-(1-(Hidroxiimino)etil)-2-(2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. Este compuesto se sintetizó a través de los siguientes compuestos intermedios:

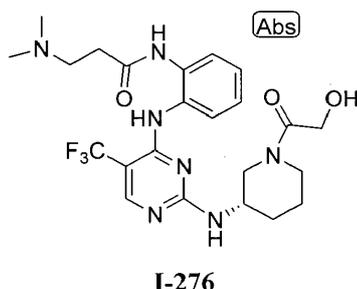


20 (E)-2-(5-(1-(Hidroxiimino)etil)-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenilcarbamatato de terc-butilo. Este compuesto intermedio se preparó de la misma forma que para el compuesto intermedio 3 en el ejemplo 298 en el ejemplo 299, usando hidrocloreto de hidroxilamina en lugar de hidrocloreto de metoxilamina. MS: m/z 550,4 (ES+).



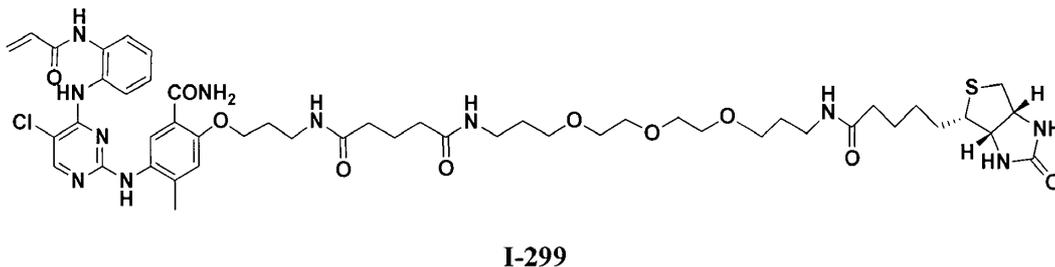
(E)-N-(2-((5-(1-(hidroxiimino)etil)-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto del título se preparó de la misma forma descrita en la etapa 4 del ejemplo 283 con desprotección de Boc usando TFA seguido de reacción con cloruro de acrililo. MS: m/z 504,3 (ES+, M+H).

5 Ejemplo 301

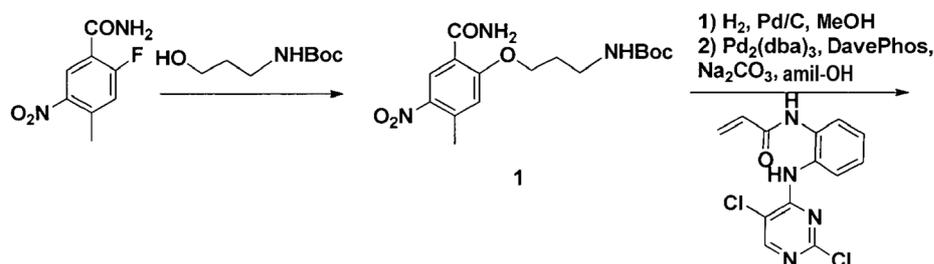


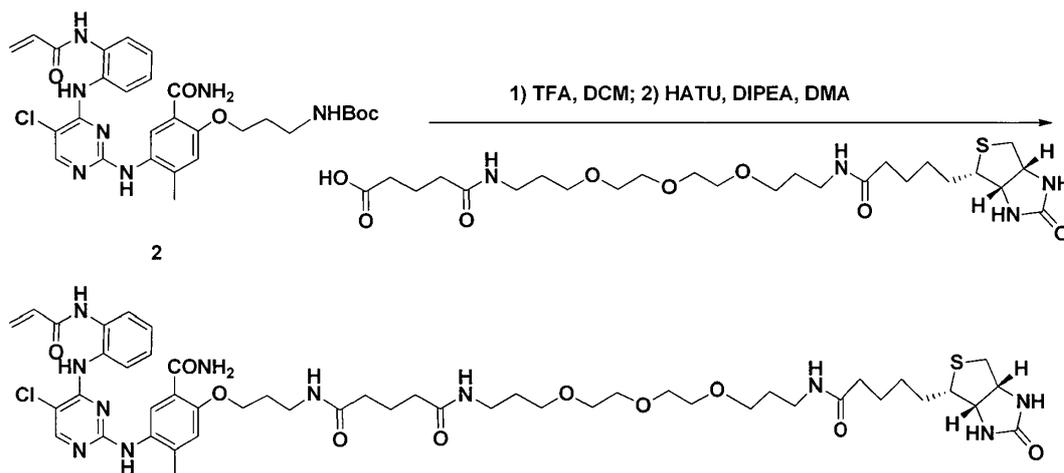
(S)-3-(Dimetilamino)-N-(2-((2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)propanamida: el compuesto **I-276** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-aminofenil)-3-(dimetilamino)propanamida. MS: m/z 510,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (CD₃OD) δ 1,47 (s a, 1H), 1,62-2,0 (m, 4H), 2,96 (s, 6H), 3,04 (s a, 2H), 3,14 (s a, 1H), 3,51 (t, J=7,0Hz, 4H), 3,65-3,80 (m, 2H), 3,90 (s a, 1H), 7,27-7,43 (m, 2H), 7,50-7,65 (m, 2H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 302-Sondas covalentes

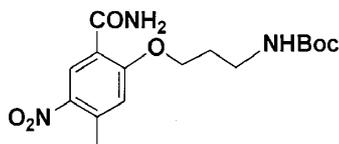


15 N¹-(3-(4-((4-((2-Acrlamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-carbamoil-5-metilfenoxi)propil)-N⁵-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonadecil)glutaramida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas y compuestos intermedios descritos a continuación.



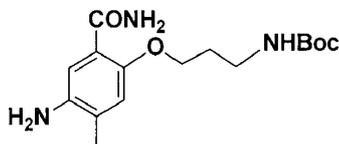


Etapa-1: (3-(2-carbamoil-5-metil-4-nitrofenoxi)propil)carbamato de terc-butilo.



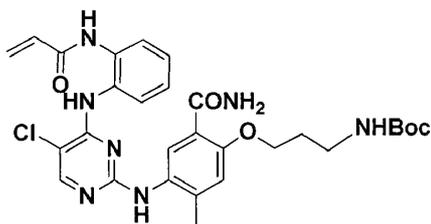
- 5 A una suspensión de hidruro sódico (200 mg, 60% en aceite mineral, 5 mmol) en 4 ml de THF anhidro, se añadió (3-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,57 mmol) en 1 ml de THF anhidro. Después de agitar a t.a. durante 5 min, se añadió 2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzamida (100 mg, 0,50 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales; y la LC-MS mostró la finalización de la reacción. La reacción se inactivó con hielo-agua, y el producto final se extrajo con EtOAc, se lavó con disolución acuosa de NH_4Cl , y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración, se obtuvieron 133 mg de sólido blanco como el producto deseado con 75% de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,25 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,33 (a t, 2H), 2,65 (s, 3H, Me), 2,05 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). MS: m/z 254,1 (ES+, M+H-Boc).
- 10

(3-(4-amino-2-carbamoil-5-metilfenoxi)propil)carbamato de terc-butilo



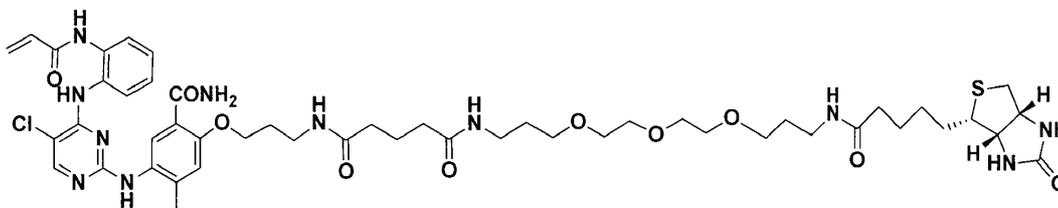
- 15 El nitrocompuesto intermedio obtenido antes se disolvió en MeOH, y se agitó con 30 mg de Pd/C al 10% en atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 1 h. Después de filtración, se obtuvo la anilina deseada con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido rojo. MS: m/z 224,1 (ES+, M+H-Boc).

Etapa 2. (3-(4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-carbamoil-5-metilfenoxi)propil)carbamato de terc-butilo



- 20 A una mezcla de N-(2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (15 mg, 49 μmol), (3-(4-amino-2-carbamoil-5-metilfenoxi)propil)carbamato de terc-butilo (22 mg, 68 μmol), y carbonato de sodio (25 mg, 23 μmol) en 1 ml de alcohol amílico en atmósfera de Ar, se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,6 mg) y DavePhos (15 mg). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 2 h. Después de filtración, el producto se purificó por prep-HPLC, dando 18 mg de polvo blanco (62%). MS: m/z 596,2 (ES+, M+H).
- 25

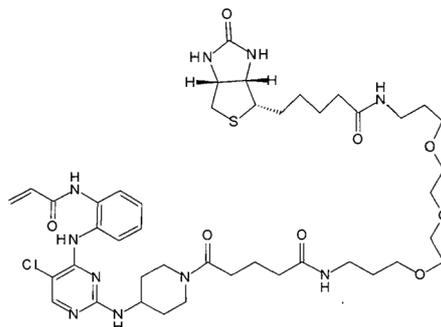
Etapa 3. N^1 -(3-(4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-carbamoil-5-metilfenoxi)propil)- N^5 -(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonanadecil)glutaramida.



Al compuesto NBoc intermedio (18 mg) obtenido de la etapa previa en 1 ml de diclorometano, se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 15 min, el disolvente se separó completamente a presión reducida, dando el compuesto intermedio des-Boc. MS: m/z 496,3 (M+H).

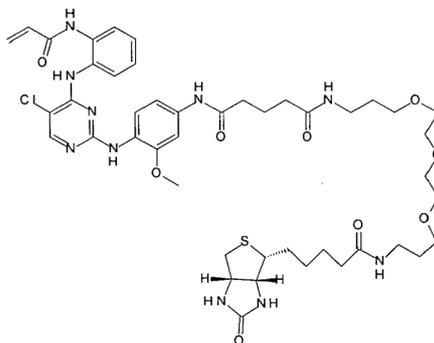
- 5 El compuesto intermedio des-Boc se volvió a disolver en 1 ml de acetonitrilo y 1 ml de DMA, seguido de la adición de 100 μ L de N,N-diisopropiletilamina, 30 mg de ácido de biotina de 20 átomos, y 40 mg de HATU. Después de agitación 10 min a t.a., la LC-MS mostraba la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se sometió a purificación por prep-HPLC, dando el compuesto unido a biotina deseado 17,4 mg en forma de polvo blanco. MS: m/z 1038,3 (ES+, M+H).

Compuesto I-300



- 10 5-(4-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxo-N-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)pentanamida. El compuesto **I-300** se preparó de una forma similar al compuesto **I-299**, usando **I-116** para el material de partida, y después se acopló con el ácido para proporcionar el compuesto del título. MS m/z 915,3 (ES+, M+H).

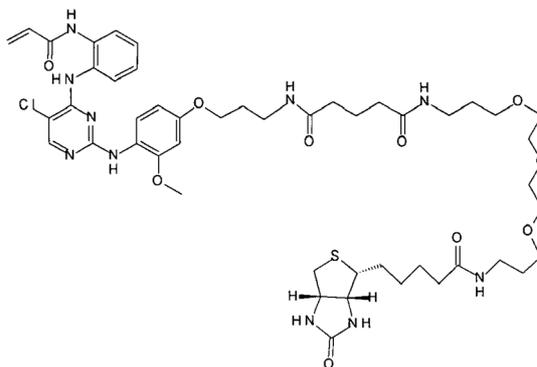
Compuesto I-301



- 15 N¹-(4-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-N⁵-(15-oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida. El compuesto **I-301** se preparó de una forma similar al compuesto **I-299**, usando el compuesto intermedio **I-183** como material de partida, seguido de acoplamiento con el ácido para proporcionar el compuesto del título. MS m/z 953,3 (ES+, M+H).

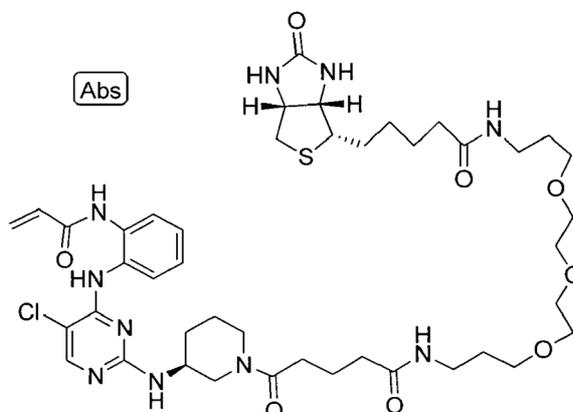
ES 2 805 359 T3

Compuesto I-302



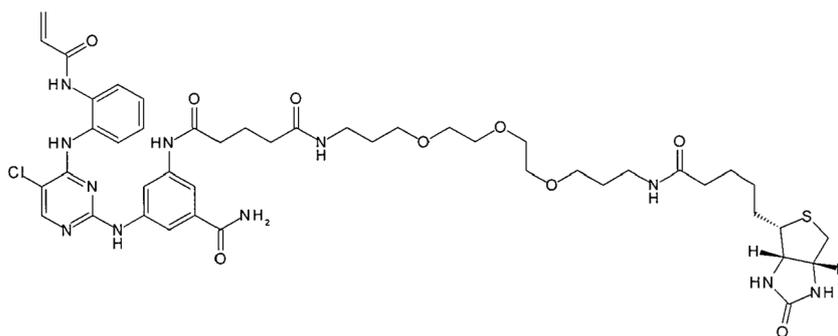
5 N¹-(3-(4-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenoxi)propil)-N⁵-(15-oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonadecil)glutaramida. El compuesto **I-302** se preparó de una forma similar al compuesto **I-299**, sustituyendo la 2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzamida por 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno. MS m/z 1011,3 (ES+, M+H).

Compuesto I-303



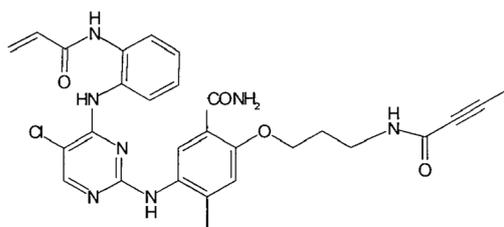
10 5-((S)-3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxo-N-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonadecil)pentanamida. El compuesto **I-303** se preparó de forma similar al compuesto **I-299** a través de la formación de amida entre **I-126** y ácido de biotina de 20 átomos disponible en el mercado en presencia de HATU, DIPEA en DMA. MS m/z 915,3 (ES+, M+H).

Compuesto I-304



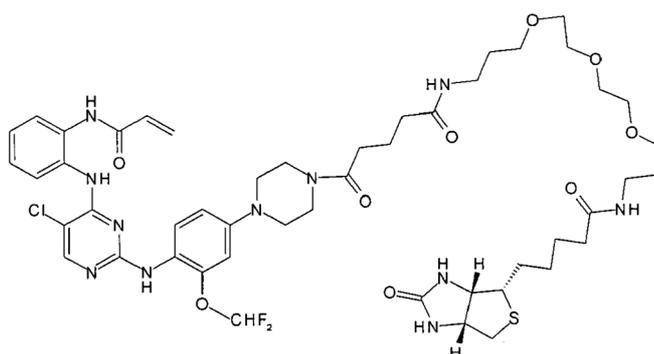
15 N¹-(3-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-5-carbamoilfenil)-N⁵-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonadecil)glutaramida. El compuesto **I-304** se preparó de forma similar al compuesto **I-299** a través de la formación de amida entre 3-((4-((2-acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-5-aminobenzamida y ácido de biotina de 20 átomos disponible en el mercado en presencia de HATU, DIPEA en DMA. MS m/z 967,1 (ES+, M+H).

Compuesto I-305



5-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-(3-(but-2-inamido)propoxi)-4-metilbenzamida. El compuesto **I-305** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (3-(4-amino-2-carbamoil-5-metilfenoxi)propil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección de Boc con TFA y formación de amida con ácido but-2-inoico, HATU, DIPEA en DMA. MS m/z 562,2 (ES+, M+H).

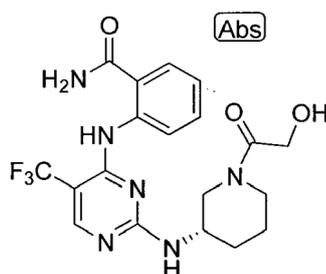
Compuesto I-306



5-(4-(4-((4-((2-Acrilamidofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-(difluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)-5-oxo-N-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonanadecil)pentanamida. El compuesto **I-306** se preparó de forma similar al compuesto **I-299**, usando **I-142** para el material de partida, después se acopló con ácido de biotina de 20 átomos disponible en el mercado en presencia de HATU, DIPEA en DMA.. MS m/z 1170,3 (ES+, M+H).

Ejemplo 303

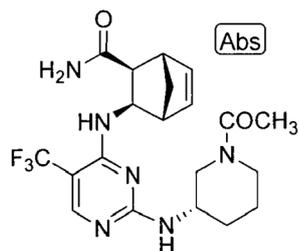
Compuesto I-307



15 (S)-2-((2-((1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)benzamida: El compuesto del título se preparó de forma similar al compuesto **I-15**, usando 2-aminoanilina como material de partida. MS: m/z 439,2 (ES+, M+H); (CD₃OD) δ 1,42 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,84-1,88 (m, 1H), 2,0-2,09 (m, 1H), 2,98-3,13 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,88-4,09 (m, 1H), 4,11-4,12 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 7,13 (t, J =7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J =7,4 Hz, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,69 (m, 1H).

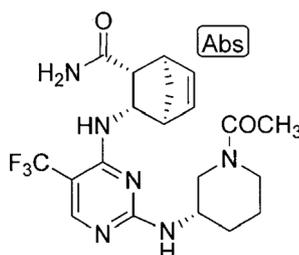
ES 2 805 359 T3

Compuesto I-308



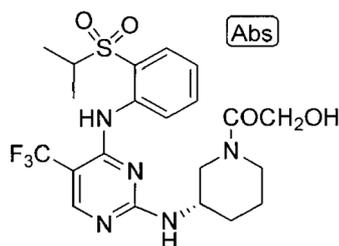
(1S,2S,3R,4R)-3-((2-(((S)-1-acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida: El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (1S,2S,3R,4R)-3-aminobicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida. MS m/z: 439,1 (ES+, M+H).

Compuesto I-309



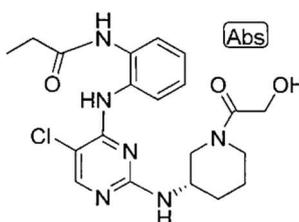
5 (1R,2R,3S,4S)-3-((2-(((S)-1-acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida: El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (1R,2R,3S,4S)-3-aminobicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida. MS m/z: 439,1 (ES+, M+H).

Compuesto I-310



10 (S)-2-Hidroxi-1-(3-((4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)etanona: El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por 2-(isopropilsulfonyl)anilina. MS m/z: 502,1 (ES+, M+H).

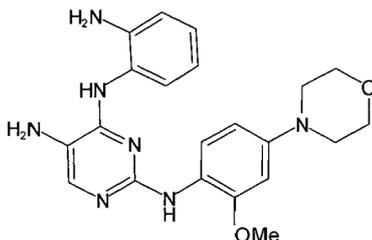
Compuesto I-311



15 (S)-N-(2-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxiacetyl)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)propionamida. El compuesto del título se hizo por hidrogenación mediada por paladio de **I-123**. MS m/z: 433,2 (ES+, M+H); ¹HMRN (DMSO-*d*₆) δ 2,16 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, 1H, J=1,9Hz y J=10Hz), 6,26-6,31 (dd, 1H, J=1,9, 17Hz), 6,40-6,47 (dd, 1H, J=10, 17Hz), 7,08 (s a, 1H), 7,10-7,1615 (t, 1H, J=7, 16 Hz), 7,24-7,26 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,60-7,62 (dd, 2H, J=1,5, 7,8Hz), 7,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,13(s, 1H), 10,28 (s, 1H), 12,81 (s, 1H)

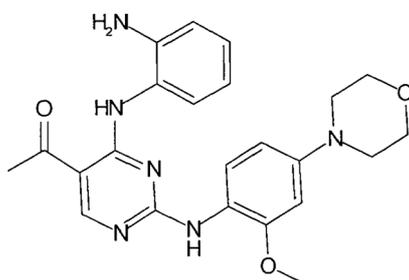
ES 2 805 359 T3

Compuesto I-312



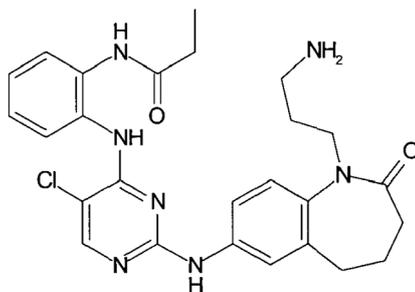
5 N⁴-(2-Aminofenil)-N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)pirimidina-2,4,5-triamina: El compuesto del título se preparó de forma similar al ejemplo 162, usando (2-aminofenil)carbamato de terc-butilo como material de partida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-4-morfolinoanilina, y finalmente desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 408,2 (ES⁺, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 3,01 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,50 (s a, 2H), 4,92 (s a, 2H), 6,24-6,27 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,57-6,60 (m, 2H), 6,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

Compuesto I-313



10 1-(4-((2-Aminofenil)amino)-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-5-il)etanona: el compuesto **I-313** se preparó de una forma similar a **I-273**, sustituyendo el material de partida por (2-aminofenil)carbamato de terc-butilo, y finalmente desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 435,3 (ES⁺, M+H); ¹HRMN (CDCl₃) δ 2,54 (s, 3H), 3,08 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,85 (s a, 2H), 3,86-3,87 (m, 7H), 6,19 (s a, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

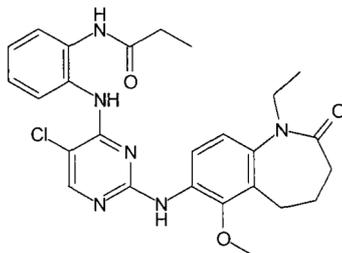
Compuesto I-314



15 N-(2-((2-((1-(3-Aminopropil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-il)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)propionamida: el compuesto **I-148** (20 mg) se hidrogenó en 4 ml de metanol con 5 mg de paladio sobre carbón al 10% en atmósfera de hidrógeno. Después de agitar 30 min a t.a., el catalizador se separó por filtración y el producto deseado se obtuvo después de eliminación del disolvente. MS m/z: 508,2 (ES⁺, M+H).

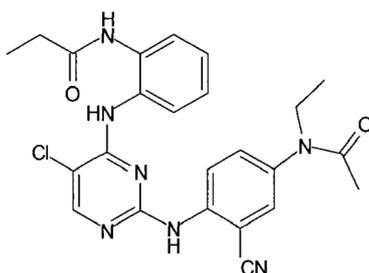
ES 2 805 359 T3

Compuesto I-315



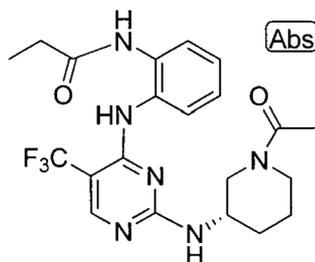
- 5 N-(2-((5-Cloro-2-((1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)propionamida: el compuesto **I-315** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 7-amino-6-metoxi-1-(etil)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona, que después se hidrogenó en 4 ml de metanol con 5 mg de paladio sobre carbón al 10% en atmósfera de hidrógeno. Después de agitar 30 min a t.a., el catalizador se separó por filtración y el producto deseado se obtuvo después de eliminación del disolvente. MS m/z: 509,1 (ES+, M+H).

Compuesto I-316



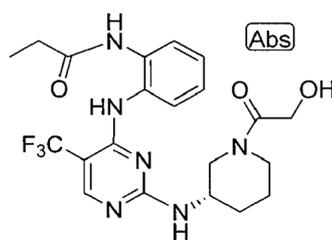
- 10 N-(2-((5-Cloro-2-((2-ciano-4-(N-etilacetamido)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)propionamida: el compuesto **I-316** se preparó de forma similar al ejemplo 162, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N-(4-amino-3-cianofenil)-N-etilacetamida, que se hidrogenó en 4 ml de metanol con 5 mg de paladio sobre carbón al 10% en atmósfera de hidrógeno. Después de agitar 30 min a t.a., el catalizador se separó por filtración y el producto deseado se obtuvo después de eliminación del disolvente. MS m/z: 478,3 (ES+, M+H).

Compuesto I-317



- 15 (S)-N-(2-((2-((1-acetilpiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)propionamida: el compuesto **I-317** se preparó por hidrogenación catalizada por Pd del compuesto **I-10**. MS m/z: 451,1 (ES+, M+H).

Compuesto I-318

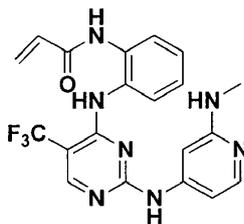


I-318

ES 2 805 359 T3

(S)-N-(2-((2-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)propionamida. El compuesto **I-318** se preparó por hidrogenación catalizada por Pd del compuesto **I-15**. MS: m/z 467,1 (ES+, M+H).

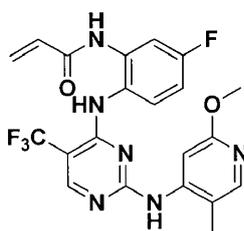
Ejemplo 304



I-321

- 5 N-(2-((2-((2-(Metilamino)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-321** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N²-metilpiridina-2,4-diamina. MS m/z 430,1 (ES+, M+H).

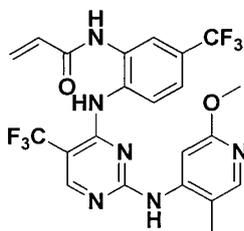
Ejemplo 305



I-322

- 10 N-(5-Fluoro-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-322** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-fluorofenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z 463,5 (ES+, M+H).

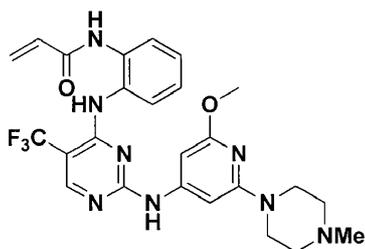
Ejemplo 306



I-323

- 15 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-323** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(trifluorometil)fenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z 513,2 (ES+, M+H).

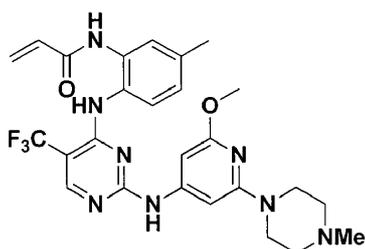
Ejemplo 307



I-324

5 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-324** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-amina. MS m/z 529,6 (ES+, M+H).

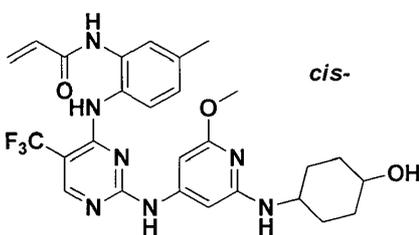
Ejemplo 308



I-325

10 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-325** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-amina. MS m/z 543,2 (ES+, M+H).

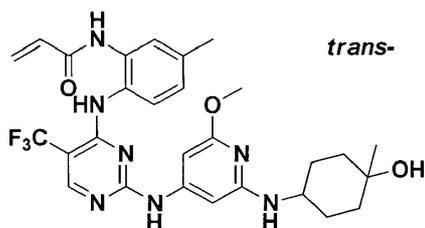
Ejemplo 309



I-326

15 N-(2-((2-((2-((cis-4-Hidroxiciclohexil)amino)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-326** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por *cis*-4-((4-amino-6-metoxipiridin-2-il)amino)ciclohexanol. MS m/z 558,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 310

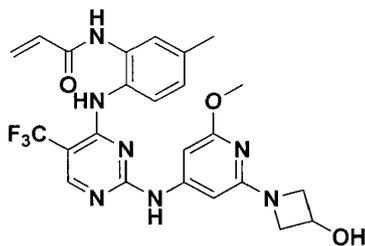


I-327

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-((2-((*trans*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-327** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por *trans*-4-((4-amino-6-metoxipiridin-2-il)amino)-1-metilciclohexanol. MS m/z 572,3 (ES+, M+H).

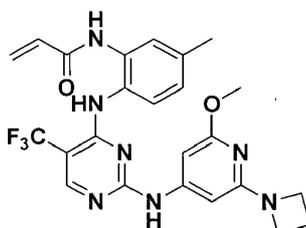
5 Ejemplo 311



I-328

10 N-(2-((2-((2-(3-Hidroxi-azetidin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-328** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)azetidin-3-ol. MS m/z 516,2 (ES+, M+H).

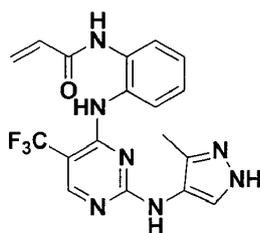
Ejemplo 312



I-329

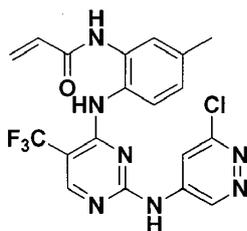
15 N-(2-((2-((2-(Azetidin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-329** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-(azetidin-1-il)-6-metoxipiridin-4-amina. MS m/z 500,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 313

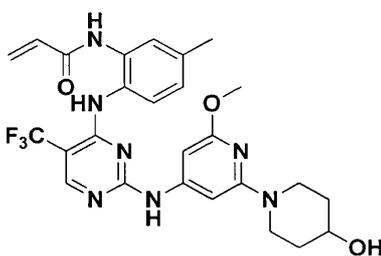


I-330

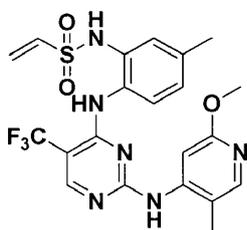
20 N-(2-((2-((3-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-330** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-metil-1H-pirazol-4-amina. MS m/z 404,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 314**I-331**

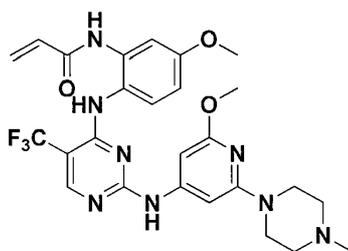
5 N-(2-((2-((6-Cloropiridazin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-331** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 6-cloropiridazin-4-amina. MS m/z 450,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 315**I-332**

10 N-(2-((2-((2-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-332** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 1-(4-amino-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ol. MS m/z 544,3 (ES+, M+H).

Ejemplo 316**I-333**

15 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)etenosulfonamida. El compuesto **I-333** se preparó de forma similar al ejemplo 116, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (2-aminofenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección con TFA y reacción con cloruro de 2-cloroetilsulfonilo. MS m/z 495,5 (ES+, M+H).

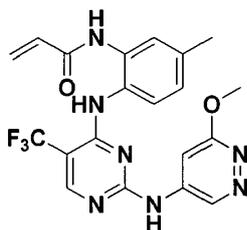
Ejemplo 317**I-334**

20

ES 2 805 359 T3

N-(5-Metoxi-2-((2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-334** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metoxifenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-amina. MS m/z 557,4 (ES+, M+H).

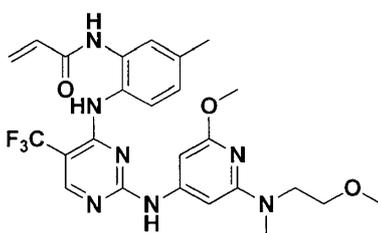
5 Ejemplo 318



I-335

10 N-(2-((2-((6-Metoxipiridazin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-335** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 6-metoxipiridazin-4-amina. MS m/z 446,1 (ES+, M+H).

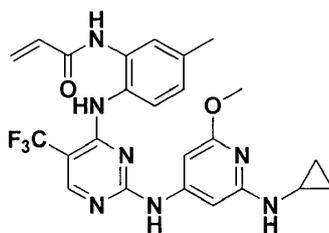
Ejemplo 319



I-336

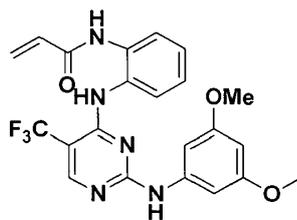
15 N-(2-((2-((2-Metoxi-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-336** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 6-metoxi-N²-(2-metoxietil)-N²-metilpiridina-2,4-diamina. MS m/z 532,3 (ES+, M+H).

Ejemplo 320

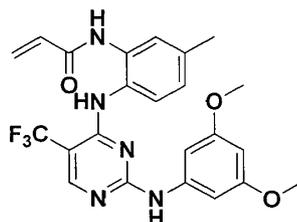


I-337

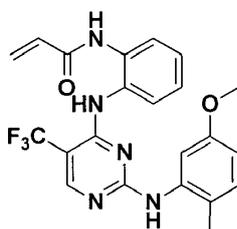
20 N-(2-((2-((2-(Ciclopropilamino)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-337** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N²-ciclopropil-6-metoxipiridina-2,4-diamina. MS m/z 500,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 321**I-338**

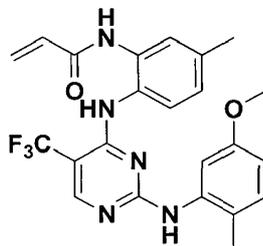
5 N-(2-((2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-338** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3,5-dimetoxianilina. MS m/z 460,5 (ES+, M+H).

Ejemplo 322**I-339**

10 N-(2-((2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-339** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3,5-dimetoxianilina. MS m/z 474,2 (ES+, M+H).

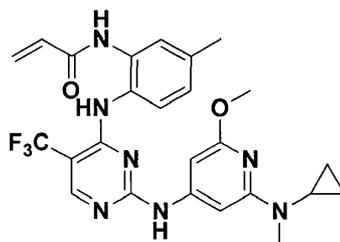
Ejemplo 323**I-340**

15 N-(2-((2-((5-Metoxi-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-338** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-metoxi-2-metilfenil. MS m/z 444,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 324**I-341**

20 N-(2-((2-((5-Metoxi-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-341** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-metoxi-2-metilfenil. MS m/z 458,2 (ES+, M+H).

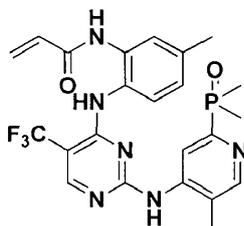
Ejemplo 325



I-342

- 5 N-(2-((2-((2-(Ciclopropil(metil)amino)-6-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-342** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por N²-ciclopropil-6-metoxi-N²-metilpiridina-2,4-diamina. MS m/z 514,3 (ES+, M+H).

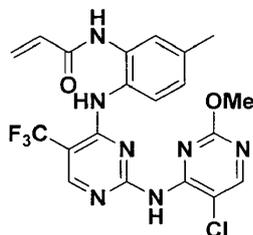
Ejemplo 326



I-343

- 10 N-(2-((2-((2-(Dimetilfosforil)-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-343** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por óxido de (4-amino-5-metilpiridin-2-il)dimetilfosfina. MS m/z 505,3 (ES+, M+H).

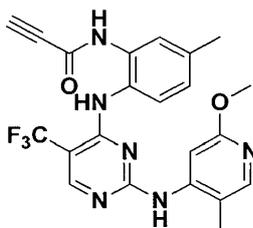
Ejemplo 327



I-344

- 15 N-(2-((2-((5-Cloro-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-344** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-cloro-2-metoxipirimidin-4-amina. MS m/z 480,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 328



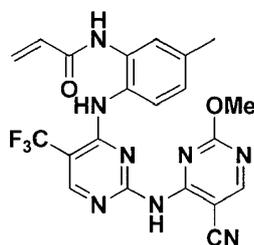
I-345

20

ES 2 805 359 T3

5 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)propiolamida. El compuesto **I-345** se preparó de forma similar al ejemplo 116, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por (2-aminofenil)carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección con TFA y acoplamiento de amida con ácido propiónico en presencia de HATU y DIPEA. MS m/z 457,2 (ES+, M+H).

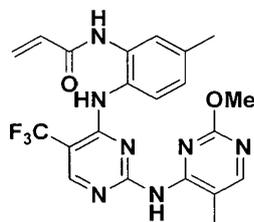
Ejemplo 329



I-346

10 N-(2-((2-((5-Ciano-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-346** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-amino-2-metoxipirimidina-5-carbonitrilo. MS m/z 471,2 (ES+, M+H).

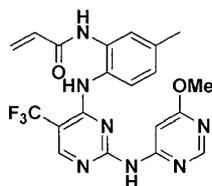
Ejemplo 330



I-347

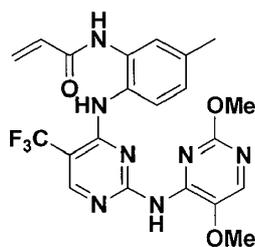
15 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-347** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpirimidin-4-amina. MS m/z 460,3 (ES+, M+H).

Ejemplo 331

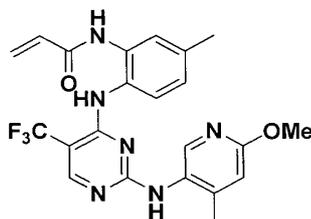


I-348

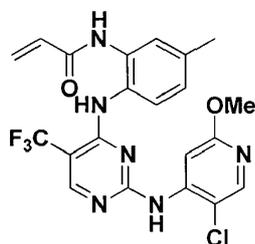
20 N-(2-((2-((6-Metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(trifluoronietil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-348** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 6-metoxipirimidin-4-amina. MS m/z 446,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 332**I-349**

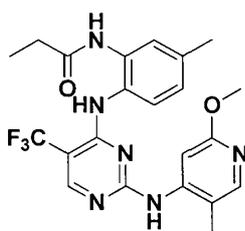
5 N-(2-((2-((2,5-Dimetoxipirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-349** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2,5-dimetoxipirimidin-4-amina. MS m/z 476,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 333**I-350**

10 N-(2-((2-((6-Metoxi-4-metilpiridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-350** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina. MS m/z 459,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 334**I-351**

15 N-(2-((2-((5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-351** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-cloro-2-metoxipiridin-4-amina. MS m/z 479,1 (ES+, M+H).

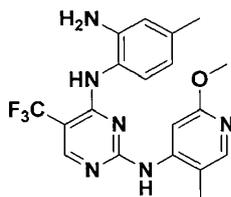
Ejemplo 335**I-352**

20

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)propionamida. El compuesto **I-352** se preparó por hidrogenación catalizada por Pd del compuesto **I-90**. MS: m/z 469,1 (ES+, M+H).

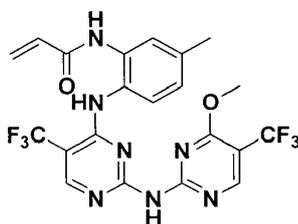
Ejemplo 336



I-353

5 N⁴-(2-Amino-4-metilfenil)-N²-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina: El compuesto del título se preparó de forma similar al ejemplo 116, sustituyendo el (2-amino-5-metilfenil)carbamatato de terc-butilo por (2-amino-5-metilfenil)carbamatato de terc-butilo, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y seguido de desprotección de Boc con TFA. MS m/z: 405,2 (ES+, M+H); ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,32 (s a, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

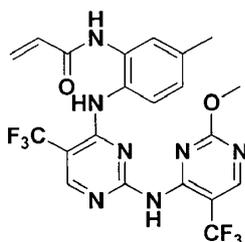
Ejemplo 337



I-354

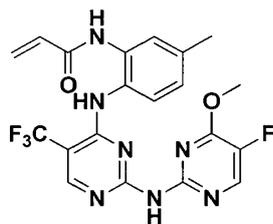
15 N-(2-((2-((4-Metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-354** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina. MS m/z 514,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 338

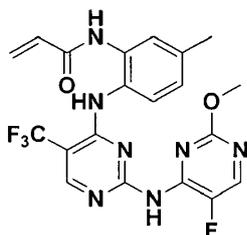


I-355

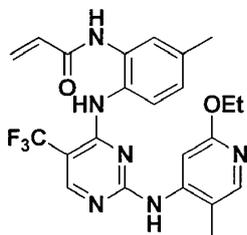
20 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-355** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina. MS m/z 514,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 339**I-356**

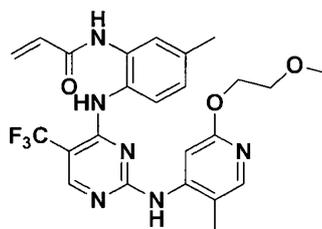
- 5 N-(2-((2-((5-Fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-356** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-amina. MS m/z 464,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 340**I-357**

- 10 N-(2-((2-((5-Fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-357** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-amina. MS m/z 464,1 (ES+, M+H).

Ejemplo 341**I-358**

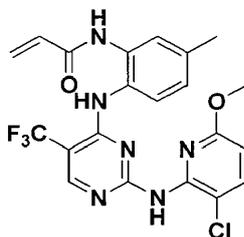
- 15 N-(2-((2-((2-Etoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-358** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-etoxi-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z 473,5 (ES+, M+H).

Ejemplo 342**I-359**

ES 2 805 359 T3

N-(2-((2-((2-Metoxietoxi)-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-359** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z 503,2 (ES+, M+H).

5 Ejemplo 343

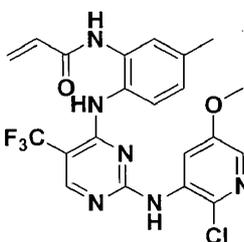


I-360

N-(2-((2-((3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-360** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-cloro-6-metoxipiridin-2-amina. MS m/z 479,2 (ES+, M+H).

10

Ejemplo 344

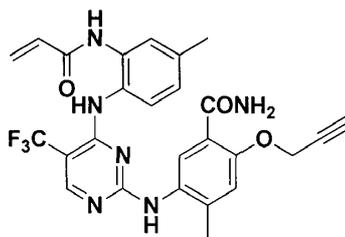


I-361

N-(2-((2-((2-Cloro-5-metoxipiridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-361** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-cloro-5-metoxipiridin-3-amina. MS m/z 479,1 (ES+, M+H).

15

Ejemplo 345

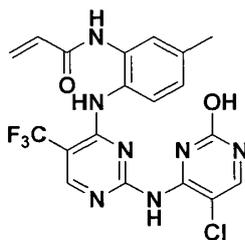


I-362

5-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida. El compuesto **I-362** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida. MS m/z 491,1 (ES+, M+H).

20

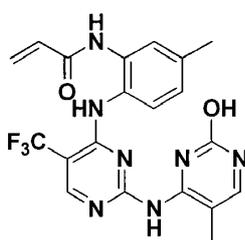
Ejemplo 346



I-363

- 5 N-(2-((2-((5-Chloro-2-hidroxipirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. Se trataron 50 mg de **I-344** con disolución de BBr₃ 1 M en diclorometano (4 equiv.) a 40°C durante 16 h. Después de evaporación del disolvente, el residuo se trató con DBU (10 equiv.) en diclorometano durante 3 h. La mezcla de reacción se sometió a un tratamiento acuoso y el producto extraído se purificó por prep-HPLC, dando 10 mg de polvo blanco como **I-363**. MS m/z 466,1 (ES+, M+H).

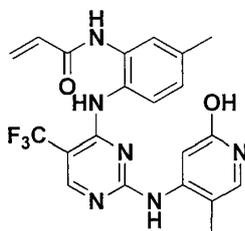
Ejemplo 347



I-364

- 10 N-(2-((2-((2-Hidroxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-364** se preparó de forma similar al ejemplo 346, sustituyendo el material de partida **I-344** por **I-347**. MS m/z 446,1 (ES+, M+H).

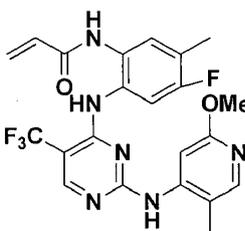
Ejemplo 348



I-365

- 15 N-(2-((2-((2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-365** se preparó de forma similar al ejemplo 346, sustituyendo el material de partida **I-344** por **I-90**. MS m/z 445,2 (ES+, M+H).

Ejemplo 349



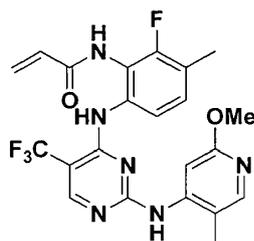
I-366

- 20 N-(4-Fluoro-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-366** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-

ES 2 805 359 T3

4-fluoro-5-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z 477,2 (ES+, M+H).

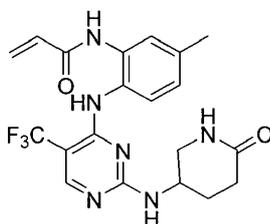
Ejemplo 350



I-367

- 5 N-(2-Fluoro-6-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-367** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(6-amino-2-fluoro-3-metilfenil)acrilamida, y sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina. MS m/z 477,1 (ES+, M+H).

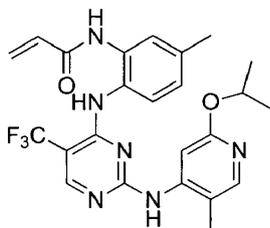
Ejemplo 351



I-368

- 10 Rac-N-(5-metil-2-((2-((6-oxopiperidin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida: el compuesto **I-368** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por rac-5-aminopiperidin-2-ona, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS m/z: 435,2 (ES+, M+H).

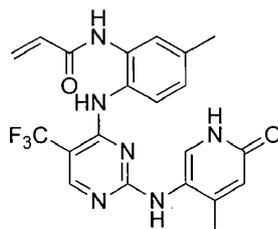
15 Ejemplo 352



I-369

- 20 N-(2-((2-((2-Isopropoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-369** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-isopropoxi-5-metilpiridin-4-amina, y sustituyendo la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 487,1 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 5,15 (s a, 1H), 6,54 (s a, 1H), 6,84 (s a, 3H), 7,11 (s a, 2H), 7,74 (s a, 2H), 8,19 (s a, 2H), 8,30 (s a, 1H), 9,58 (s, 1H).

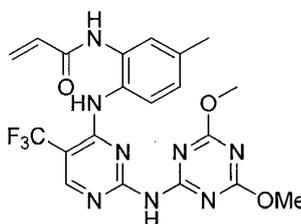
Ejemplo 353



I-370

5 N-(5-Metil-2-((2-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-370** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-4-metilpiridin-2(1H)-ona, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 445,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,92 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 5,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,1, 16,6 Hz, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,45-7,54 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,69-8,71 (m, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).

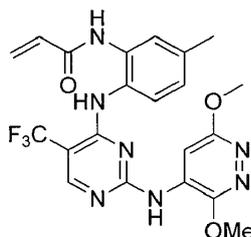
Ejemplo 354



I-371

10 N-(2-((2-((4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-371** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 477,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 5,78 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 9,7, 16,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

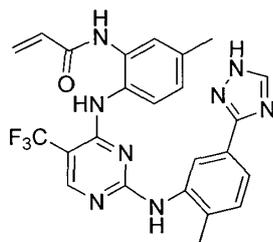
Ejemplo 355



I-372

20 N-(2-((2-((3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-372** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3,6-dimetoxipiridazin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 476,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,38 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 6,25-6,30 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

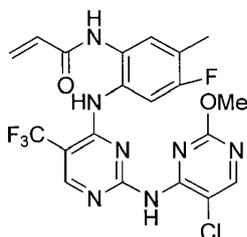
Ejemplo 356



I-373

N-(5-Metil-2-((2-((2-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-373** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 495,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 6,24-6,29 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,38-6,45 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 9,07-9,13 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 14,05 (s, 0,50H), 14,25 (s, 0,35H).

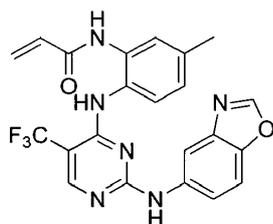
10 Ejemplo 357



I-374

N-(2-((2-((5-Cloro-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-4-fluoro-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-374** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-cloro-2-metoxipirimidin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-4-fluoro-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 498,1 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,19 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,38-6,45 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 10,24 (d, J = 4,0 Hz, 2H).

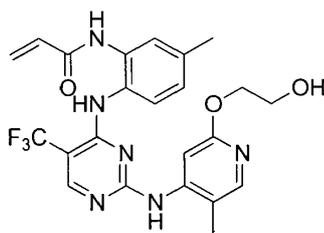
Ejemplo 358



I-375

N-(2-((2-(Benzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-375** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por benzo[d]oxazol-5-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 455,1 (ES+, M+H).

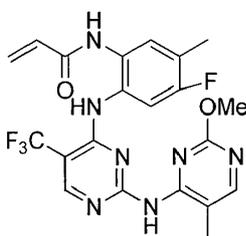
Ejemplo 359



I-376

N-(2-((2-((2-(2-Hidroxietoxi)-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-376** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-((4-amino-5-metilpiridin-2-il)oxi)etanol, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 489,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,80 (s a, 1H), 5,77-5,80 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 6,26-6,31 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 10,26 (s, 1H). 9,07-9,13 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 14,05 (s, 0,50H), 14,25 (s, 0,35H).

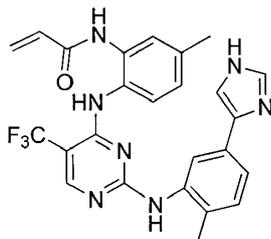
10 Ejemplo 360



I-377

N-(4-Fluoro-2-((2-((2-(2-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-377** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpirimidin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-4-fluoro-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 478,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,00 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 1,8, 17,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

Ejemplo 361



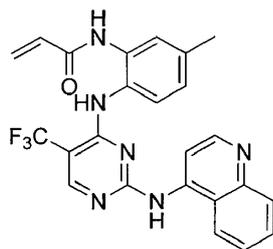
I-378

N-(2-((2-((5-(1H-imidazol-4-il)-2-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-378** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-(1H-imidazol-4-il)-2-metilfenil, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 494,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 6H), 5,75-5,78 (dd, J = 1,9, 12,0 Hz, 1H), 6,24-6,29 (dd, J = 1,7, 16,9 Hz, 1H), 6,38-6,45 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 0,27H), 7,29-7,33 (m, 0,46H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54-7,55 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,10 (s, 0,62H), 12,42 (s, 0,17H).

20

25

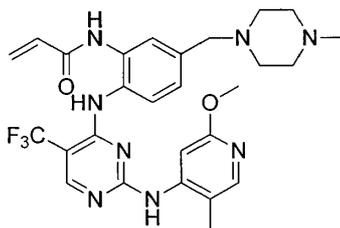
Ejemplo 362



I-379

5 N-(5-Metil-2-((2-(quinolin-4-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-379** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por quinolin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 465,1 (ES+, M+H).

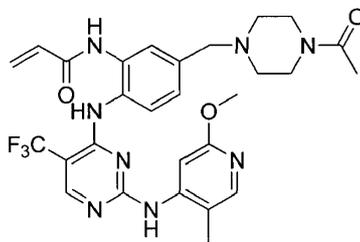
Ejemplo 363



I-380

10 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-380** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. MS: m/z 555,3 (ES-, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,37 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,79 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H).

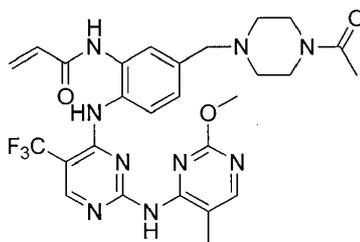
Ejemplo 364



I-381

15
20 N-(5-((4-Acetilpiperazin-1-il)metil)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-381** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por 4-(3-acrilamido-4-aminobencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de desprotección de Boc con TFA, la amina resultante se aciló con cloruro de acetilo para dar el compuesto deseado **I-381**. MS: m/z 585,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 10,0, 17,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

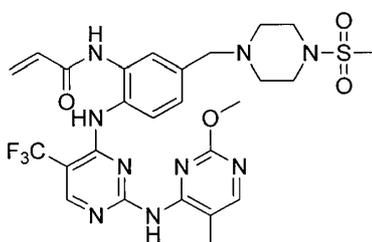
Ejemplo 365



I-382

5 N-(5-((4-Acetilpiperazin-1-il)metil)-2-((2-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-382** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpirimidin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por 4-(3-acrilamido-4-aminobencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de desprotección de Boc con TFA, la amina resultante se aciló con cloruro de acetilo para dar el compuesto deseado **I-382**. MS: m/z 586,3 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,97 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 5,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,27-6,31 (dd, J = 1,7, 17,0 Hz, 1H), 6,40-6,46 (dd, J = 10,2, 17,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

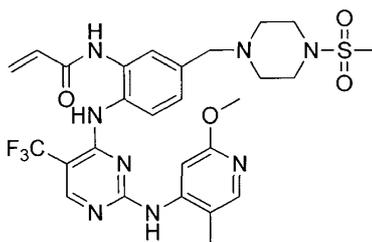
Ejemplo 366



I-383

15 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-383** se preparó de forma similar al ejemplo 365, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de metanosulfonilo en la etapa final. MS: m/z 622,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,98 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,6, 10,0 Hz, 1H), 6,27-6,31 (dd, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,2, 17,2 Hz, 1H), 7,03-7,05 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

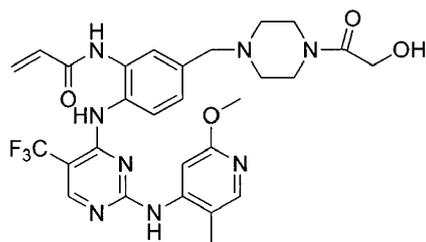
Ejemplo 367



I-384

20 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-384** se preparó de forma similar al ejemplo 364, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de metanosulfonilo en la etapa final. MS: m/z 621,3 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,79 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,27-6,31 (dd, J = 1,6, 16,9 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,0, 17,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

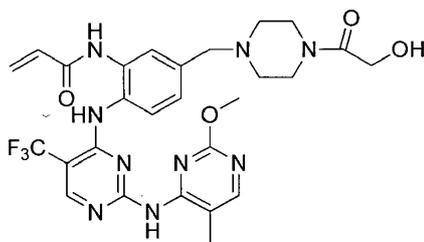
Ejemplo 368

**I-385**

N-(5-((4-(2-Hidroxiacetil)piperazin-1-il)metil)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-385** se preparó de forma similar al ejemplo 364, sustituyendo el cloruro de acetilo por 2-cloro-2-oxoacetato de etilo seguido de hidrólisis básica con disolución acuosa de LiOH en la etapa final. MS: m/z 601,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,34-2,36 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,06 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 10,33 (s, 1H).

10

ES 2 805 359 T3

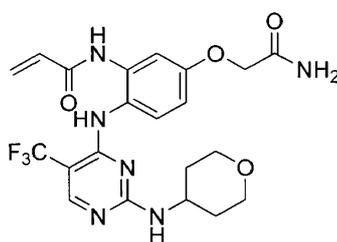


I-386

N-(5-((4-(2-Hidroxiacetil)piperazin-1-il)metil)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-386** se preparó de forma similar al ejemplo 365, sustituyendo el cloruro de acetilo por 2-cloro-2-oxoacetato de etilo seguido de hidrólisis básica con disolución acuosa de LiOH en la etapa final.

5 MS: m/z 602,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,98 (s, 3H), 2,31-2,34 (m, 4H), 3,45 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 9,9, 16,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 370

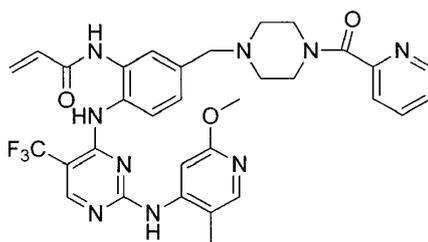


I-387

N-(5-(2-Amino-2-oxoetoxi)-2-((2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-387** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por tetrahidro-2H-piran-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)acrilamida.

15 MS: m/z 481,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,32-1,47 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,80 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,26-6,31 (dd, J = 10,2, 16,9 Hz, 1H), 6,41-6,48 (dd, J = 9,9, 16,9 Hz, 1H), 6,85-6,88 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 8,15-8,25 (m, 2H), 10,17-10,24 (m, 1H).

Ejemplo 371

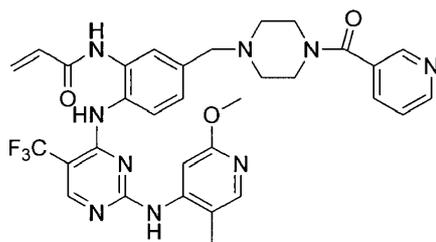


I-388

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-picolinoil)piperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-388** se preparó de forma similar al ejemplo 364, sustituyendo el cloruro de acetilo por ácido picolínico /HATU/DIPEA en la etapa final.

20 MS: m/z 646,5 (ES-, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,32-3,33 (m, 8H), 3,82 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,81-5,84 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 6,36-6,41 (dd, J = 2,6, 17,0 Hz, 1H), 6,41-6,48 (dd, J = 9,2, 17,0 Hz, 1H), 7,48-7,50 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,99-8,03 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,6 Hz, 1H).

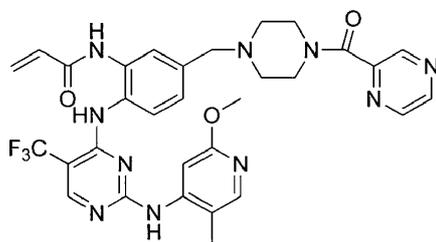
Ejemplo 372



I-389

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-nicotinoilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-389** se preparó de forma similar al ejemplo 364, sustituyendo el cloruro de acetilo por ácido nicotínico /HATU/DIPEA en la etapa final. MS: m/z 646,4 (ES-, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,78-5,81 (dd, J = 1,7, 10,0 Hz, 1H), 6,27-6,31 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 6,40-6,46 (dd, J = 9,9, 17,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,45-7,48 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63-8,64 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

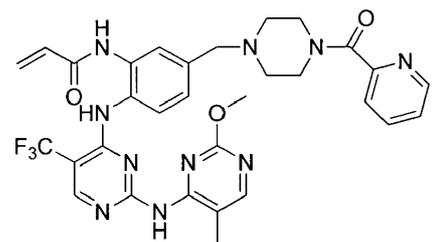
10 Ejemplo 373



I-390

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-(pirazina-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-390** se preparó de forma similar al ejemplo 364, sustituyendo el cloruro de acetilo por ácido pirazina-2-carboxílico /HATU/DIPEA en la etapa final. MS: m/z 649,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 3H), 2,42 (s a, 2H), 2,49 (s, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,67 (s a, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Ejemplo 374



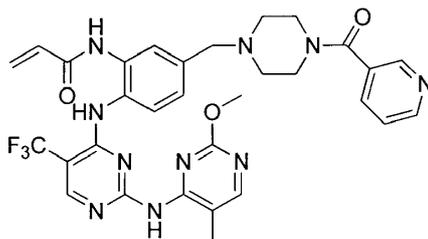
I-391

N-(2-((2-((2-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-picolinoilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-391** se preparó de forma similar al ejemplo 365, sustituyendo el cloruro de acetilo por ácido picolínico /HATU/DIPEA en la etapa final. MS: m/z 647,2 (ES-, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, J = 1,6, 10,0 Hz, 1H), 6,26-6,30 (dd, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 6,38-6,45 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (s a, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88-7,93 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 10,32 (s a, 1H).

20

25

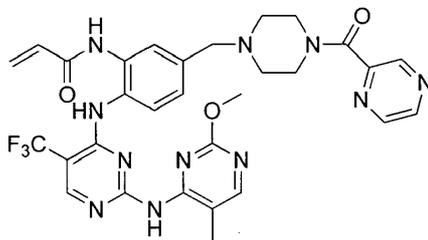
Ejemplo 375



I-392

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-nicotinoilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-392** se preparó de forma similar al ejemplo 365, sustituyendo el cloruro de acetilo por ácido nicotínico /HATU/DIPEA en la etapa final. MS: m/z 649,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,78-5,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,27-6,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,45-7,48 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

10 Ejemplo 376

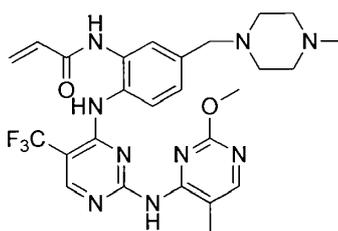


I-393

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-(pirazina-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-393** se preparó de forma similar al ejemplo 365, sustituyendo el cloruro de acetilo por ácido pirazina-2-carboxílico /HATU/DIPEA en la etapa final. MS: m/z 648,5 (ES-, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,00 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 5,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,44-6,48 (dd, J = 10,2, 16,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,90 (s a, 1H), 10,42 (s, 1H).

15

Ejemplo 377



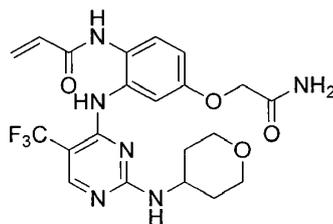
I-394

N-(2-((2-((2-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-394** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpirimidin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida. MS: m/z 558,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,35 (m, 8H), 3,40 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,40-6,46 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

20

25

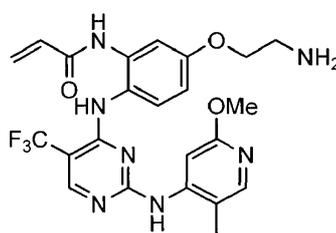
Ejemplo 378



I-395

N-(4-(2-Amino-2-oxoetoxi)-2-((2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-395** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por tetrahidro-2H-piran-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 481,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,38-1,50 (m, 2H), 1,69-1,72 (m, 2H), 3,17 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,61-3,83 (m, 3H), 3,75-3,83 (m, 2H), 4,43 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 5,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,38-6,45 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

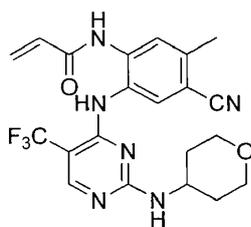
10 Ejemplo 379



I-396

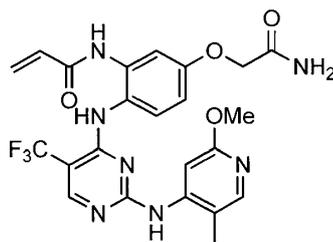
N-(5-(2-Aminoetoxi)-2-((2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-396** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, la N-(2-aminofenil)acrilamida por (2-(3-acrilamido-4-aminofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo, y desprotección final de Boc con TFA en la última etapa. MS: m/z 504,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 3H), 3,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,12 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 5,77-5,80 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 6,25-6,30 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 6,85-6,88 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

Ejemplo 380

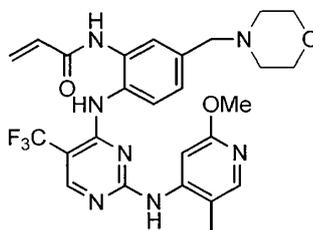


I-397

N-(4-Ciano-5-metil-2-((2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-397** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por tetrahidro-2H-piran-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-4-ciano-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 447,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆, con D₂O intercambio) δ 1,38-1,43 (m, 2H), 1,62-1,65 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,77-3,82 (m, 2H), 5,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,38-6,45 (dd, J = 10,1, 17,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H). (Basado en valores de D₂O actualizados)

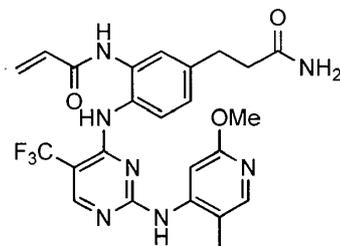
Ejemplo 381**I-398**

N-(5-(2-Amino-2-oxoetoxi)-2-((2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-398** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 518,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 5,78 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

10 Ejemplo 382**I-399**

N-2-((2-(2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(morfolinometil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-399** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(morfolinometil)fenil)acrilamida. MS: m/z 544,2 (ES+, M+H).

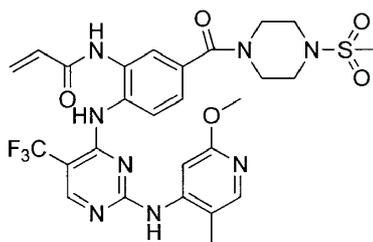
15

Ejemplo 383**I-400**

N-(5-(3-Amino-3-oxopropil)-2-((2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-400** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(3-amino-3-oxopropil)fenil)acrilamida. MS: m/z 516,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 3H), 2,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

20

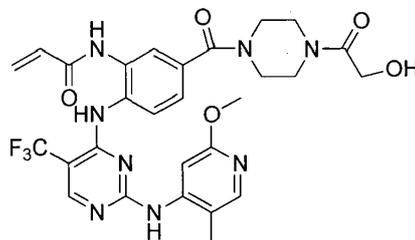
Ejemplo 384



I-401

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-(metilsulfonyl)piperazina-1-carbonil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-401** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)piperazina-1-carbonil)fenil)acrilamida. MS: m/z 635,1 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 5,82 (dd, J = 1,9, 11,9 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 10,2, 17,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

10 Ejemplo 385

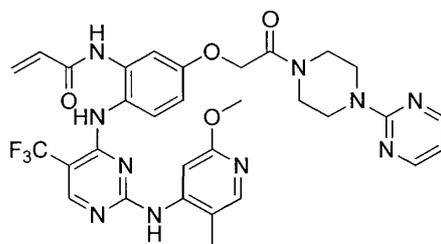


I-402

N-(5-(4-(2-Hidroxiacetil)piperazina-1-carbonil)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-402** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(4-(2-hidroxiacetil)piperazina-1-carbonil)fenil)acrilamida. MS: m/z 615,3 (ES+, M+H).

15

Ejemplo 386

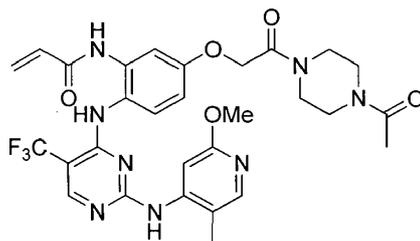


I-403

N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-oxo-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)fenil)acrilamida. El compuesto **I-403** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(2-oxo-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 664,8 (ES+, M+H).

20

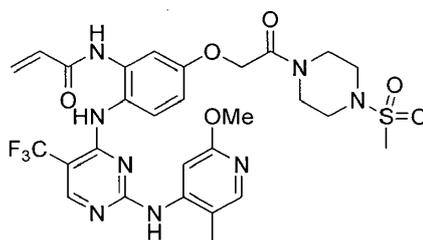
Ejemplo 387



I-404

5 N-(5-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi)-2-((2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-404** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(5-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi)-2-aminofenil)acrilamida. MS: m/z 628,7 (ES+, M+H).

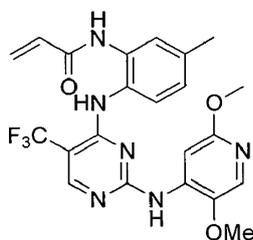
Ejemplo 388



I-405

10 N-(2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)fenil)acrilamida. El compuesto **I-405** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 664,5 (ES+, M+H).

Ejemplo 389

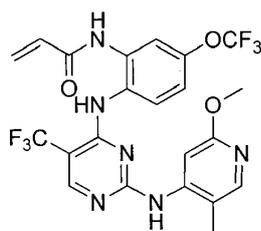


I-406

15 N-(2-((2-((2,5-Dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-406** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2,5-dimetoxipiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 475,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,36 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,9, 10,0 Hz, 1H), 6,26-6,31 (dd, J = 2,0, 17,0 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

20

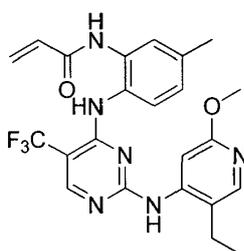
Ejemplo 390



I-407

5 N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida. El compuesto **I-407** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 528,7 (ES+, M+H).

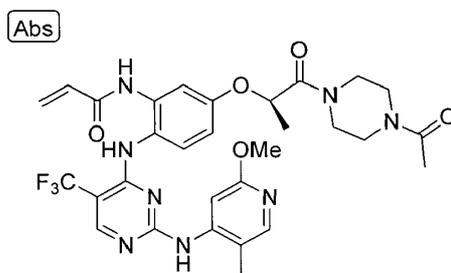
Ejemplo 391



I-408

10 N-(2-((2-((5-Etil-2-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-408** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-etil-2-metoxipiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 473,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,57-2,69 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,9, 10,0 Hz, 1H), 6,26-6,30 (dd, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,2, 17,1 Hz, 1H), 7,07-7,08 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,24 (s a, 1H).

15 Ejemplo 392

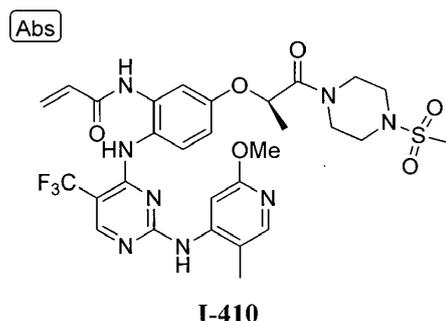


I-409

20 (R)-N-(5-((1-(4-Acetilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-409** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (R)-4-(2-(3-acrilamido-4-aminofenoxi)propanoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de desprotección de Boc con TFA, la amina resultante se aciló con cloruro de acetilo para dar el compuesto deseado **I-409**. MS: m/z 643,3 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,45-3,59 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 5,18-5,21 (m, 1H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,5, 10,1 Hz, 1H), 6,24-6,28 (dd, J = 1,6, 16,9 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,13 (s a, 1H).

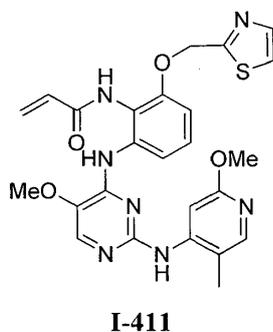
25

Ejemplo 393



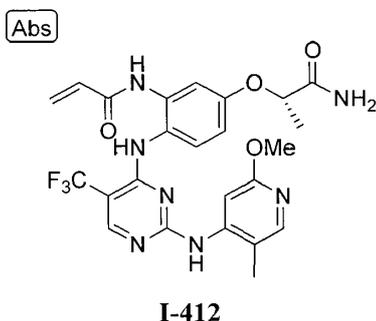
(R)-N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)acrilamida. El compuesto **I-410** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (R)-4-(2-(3-acrilamido-4-aminofenoxi)propanoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de desprotección de Boc con TFA, la amina resultante se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para dar el compuesto deseado I-410. MS: m/z 679,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 3,54-3,64 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 5,17-5,22 (m, 1H), 5,75-5,78 (dd, J = 1,9, 10,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,40-6,46 (dd, J = 9,9, 16,9 Hz, 1H), 6,77-6,80 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

Ejemplo 394



N-(2-((5-Metoxi-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-6-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)acrilamida. El compuesto **I-411** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-6-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 520,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,14 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 5,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,52-6,56 (dd, J = 10,1, 17,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81-7,82 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

Ejemplo 395

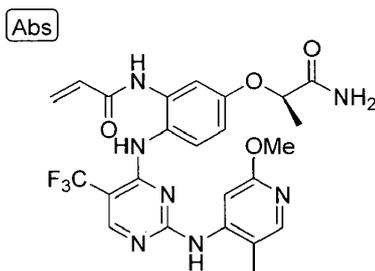


(S)-N-(5-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-412** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (S)-N-(2-amino-5-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 532,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,54-4,59 (m, 1H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,9, 10,1 Hz, 1H), 6,25-6,30 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 6,39-

ES 2 805 359 T3

6,46 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 6,80-6,83 (dd, J = 2,9, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

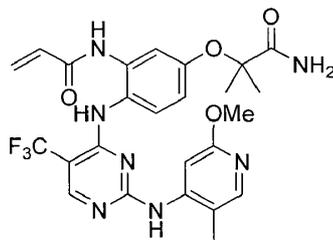
Ejemplo 396



I-413

- 5 (R)-N-(5-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-413** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (R)-N-(2-amino-5-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 530,2 (ES⁻, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,54-4,59 (m, 1H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 6,25-6,30 (dd, J = 1,9, 16,9 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H), 6,80-6,83 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

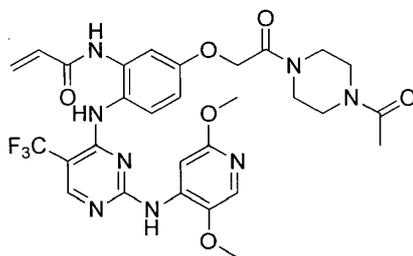
Ejemplo 397



I-414

- 15 N-(5-((1-Amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-414** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-((1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)acrilamida. MS: m/z 546,2 (ES⁺, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,43 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,77-5,80 (dd, J = 1,3, 11,8 Hz, 1H), 6,26-6,30 (dd, J = 1,9, 16,9 Hz, 1H), 6,38-6,45 (dd, J = 9,9, 17,2 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

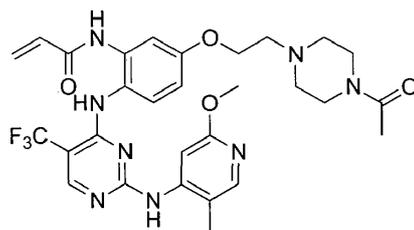
Ejemplo 398



I-415

- 25 N-(5-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi)-2-((2-((2,5-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-415** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2,5-dimetoxipiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(5-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi)-2-aminofenil)acrilamida. MS: m/z 644,6 (ES⁺, M+H).

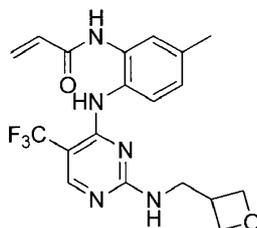
Ejemplo 399



I-416

5 N-(5-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etoxi)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-416** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(5-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-2-aminofenil)acrilamida. MS: m/z 614,8 (ES+, M+H).

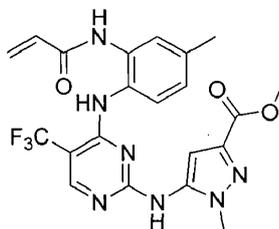
Ejemplo 400



I-417

10 N-(5-Metil-2-((2-((oxetan-3-ilmetil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-417** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por oxetan-3-ilmetanamina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 407,8 (ES+, M+H).

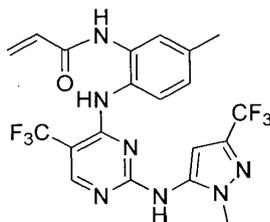
Ejemplo 401



I-418

15 5-((4-((2-Acrlamido-4-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo. El compuesto **I-418** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 475,7 (ES+, M+H).

Ejemplo 402



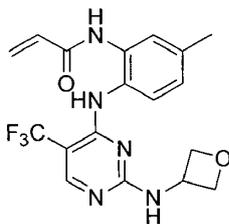
I-419

20 N-(5-Metil-2-((2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-419** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por metil 1-

ES 2 805 359 T3

metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 485,8 (ES+, M+H).

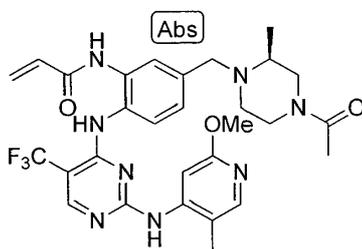
Ejemplo 403



I-420

- 5 N-(5-Metil-2-((2-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-420** se preparó de forma similar al ejemplo 1, sustituyendo el (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por oxetan-3-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida.. MS: m/z 394,2 (ES+, M+H).

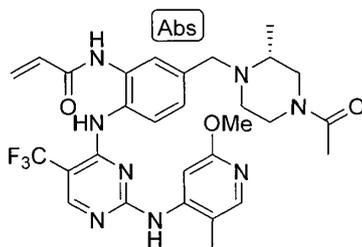
Ejemplo 404



I-421

- 10 (S)-N-(5-((4-Acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-421** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (S)-N-(5-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-2-aminofenil)acrilamida. MS: m/z 598,7 (ES+, M+H).

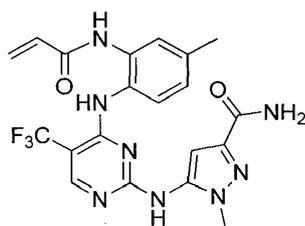
Ejemplo 405



I-422

- 15 (R)-N-(5-((4-Acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-422** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (R)-N-(5-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-2-aminofenil)acrilamida. MS: m/z 598,7 (ES+, M+H).

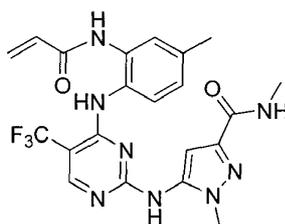
Ejemplo 406



I-423

5-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida. El compuesto **I-423** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 461,7 (ES+, M+H).

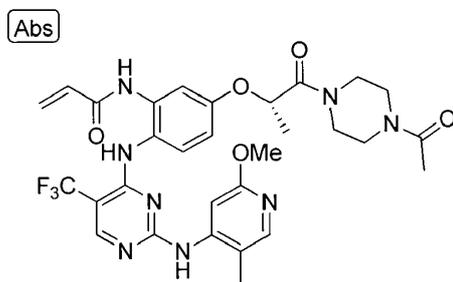
Ejemplo 407



I-424

10 5-((4-((2-Acrilamido-4-metilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida. El compuesto **I-424** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-amino-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 461,7 (ES+, M+H).

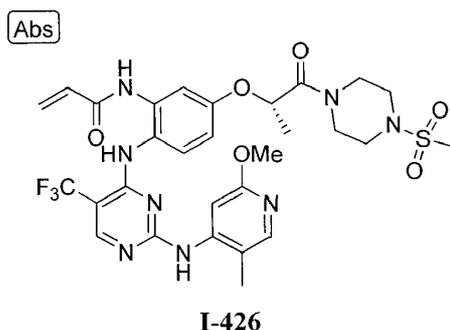
Ejemplo 408



I-425

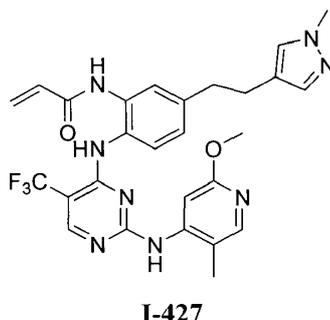
15 (S)-N-(5-((1-(4-Acetilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-((2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida. El compuesto **I-425** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (S)-4-(2-(3-acrilamido-4-aminofenoxi)propanoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de desprotección de Boc con TFA, la amina resultante se aciló con cloruro de acetilo para dar el compuesto deseado **I-425**. MS: m/z 643,4
 20 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,41 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 5,19 (m, 1H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,5, 10,0 Hz, 1H), 6,24-6,28 (dd, J = 1,5, 16,9 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,12 (s a, 1H).

Ejemplo 409



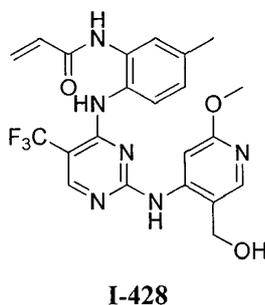
(S)-N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)acrilamida. El compuesto **I-426** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por (S)-4-(2-(3-acrilamido-4-aminofenoxi)propanoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de desprotección de Boc con TFA, la amina resultante se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para dar el compuesto deseado **I-426**. MS: m/z 677,2 (ES-, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 3,59-3,64 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 5,20 (m, 1H), 5,75-5,78 (dd, J = 1,7, 10,0 Hz, 1H), 6,24-6,28 (dd, J = 1,6, 16,9 Hz, 1H), 6,39-6,46 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,77-6,80 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).

Ejemplo 410



N-(2-((2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)fenil)acrilamida. El compuesto **I-427** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)fenil)acrilamida. MS: m/z 553,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,12 (s, 3H), 2,71 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,40-6,46 (m, 1H), 7,12-7,23 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Ejemplo 411

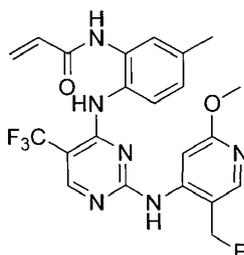


N-(2-((2-((5-(Hidroximetil)-2-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-428** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por (4-amino-6-metoxipiridin-3-il)metanol, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 473,1 (ES-, M-H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,35 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,51 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,70 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,77-5,80 (dd,

ES 2 805 359 T3

J = 9,9, 1,7 Hz, 1H), 6,27-6,31 (dd, J = 1,7, 16,9 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 9,9, 16,8 Hz, 1H), 7,13-7,14 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

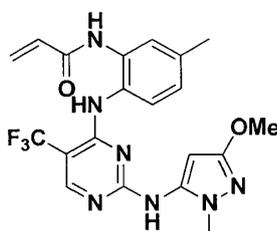
Ejemplo 412



I-429

- 5 N-(2-((2-((5-(Fluorometil)-2-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-429** se preparó por fluoración de **I-428** con DAST en diclorometano. MS: m/z 477,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,34 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,76-5,79 (dd, J = 1,7, 10,1 Hz, 1H), 6,26-6,31 (dd, J = 1,9, 16,9 Hz, 1H), 6,40-6,46 (dd, J = 10,0, 16,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

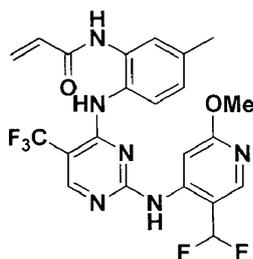
10 Ejemplo 413



I-430

- 15 N-(2-((2-((3-Metoxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-430** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-5-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 448,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2,30 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,51 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,77-5,80 (dd, J = 10, 2,0 Hz, 1H), 6,27-6,31 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 6,40-6,47 (dd, J = 10, 16,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,5 (s a, 1H), 10,2 (s a, 1H).

Ejemplo 414



I-431

- 20 N-(2-((2-((5-(Difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida. El compuesto **I-431** se preparó de forma similar al ejemplo 68, sustituyendo la 3-amino-4-metilbenzamida por 5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-amina, y la N-(2-aminofenil)acrilamida por N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida. MS: m/z 494,8 (ES+, M+H).

Ejemplo 415

- 25 A continuación, se describen ensayos in vitro usados para medir la actividad biológica de los compuestos proporcionados como inhibidores selectivos de una o ambas de ERK 1 y ERK 2.

Ensayo de modificación de masa de proteína

ES 2 805 359 T3

Proteína intacta: se incubó Erk1 de Millipore (Nº Cat. 14-439) durante 60 min a temperatura ambiente con un exceso de 10 veces de compuesto de ensayo a proteína. Se diluyeron partes alícuotas de 4 µl de la mezcla resultante se diluyeron con 15 µl de TFA al 0,2% antes del micro C4 ZipTipping directamente sobre el objetivo MALDI usando ácido sinapínico como matriz de desorción (10 mg/ml en TFA al 0,1%:acetonitrilo 50:50, v/v). La masa centroide de la proteína objetivo en la muestra de control se comparó con la masa centroide de la proteína objetivo incubada con el compuesto. Un cambio en la masa centroide de la proteína tratada en comparación con la proteína no tratada se dividió entre el peso molecular del compuesto. Este número corresponde al porcentaje de proteína modificada después de una hora de incubación. Los resultados de este ensayo se dan en la tabla A en la columna "Mod. masa ERK1 (%)".

Protocolo de ensayo Omnia para evaluar la potencia contra MEK1 activado por ERK1:

El siguiente protocolo describe ensayos de quinasa de lectura continua para medir la potencia de los compuestos contra la enzima ERK1 activada. La mecánica de la plataforma de ensayo es descrita mejor por el proveedor (Invitrogen, Carlsbad, CA) en su sitio web en la siguiente URL: invitrogen.com/site/us/en/home.html.

Brevemente, se prepararon 1,25X solución madre de enzima ERK1 (14-439-K) de Millipore (Billerica, MA), 5X ATP (AS001A) y sustrato peptídico conjugado ST17-Sox (KNZ1171C) en 1X tampón de reacción de quinasa que consiste en Tris 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM, β-glicerofosfato 5 mM, glicerol al 5% (10X solución madre, KB002A) y DTT 0,2 mM. Se combinaron 10 µl de mezcla de sustrato peptídico ATP/ST17-sox con 0,5 µl de volumen de DMSO al 100% y se prepararon compuestos diluidos de forma seriada en DMSO al 100% en una placa de microtitulación de superficie no enlazante, blanca, de 384 pocillos Corning (nº 3574). (Corning, NY). Las reacciones de la quinasa se iniciaron con la adición de 40 µl de solución de ERK1 y se vigilaron cada 71 segundos durante 30-240 minutos a λ_{ex} 360/λ_{em}485 en un lector de placas Synergy de BioTek (Winooski, VT). Al final de cada ensayo, se examinaron las curvas de progreso de cada pocillo para determinar la cinética de reacción lineal y las estadísticas de ajuste (R², intervalo de confianza al 95%, suma absoluta de cuadrados). La velocidad inicial (0 minutos a ~30+ minutos) de cada reacción se determinó a partir de la pendiente de una gráfica de unidades relativas de fluorescencia frente al tiempo (minutos o segundos) y después se representó frente a la concentración de inhibidor para estimar la A₅₀ a partir de log [Inhibidor] frente a Respuesta, modelo de pendiente variable en GraphPad Prism del software GraphPad (San Diego, CA).

[Reactivo] usado en el protocolo optimizado:

$$[\text{ERK1}] = 4 \text{ nM}, [\text{ATP}] = 50 \text{ }\mu\text{M}, [\text{ST17-Sox}] = 10 \text{ }\mu\text{M} (\text{ATP}^{\text{app}}K_M 48 \text{ }\mu\text{M})$$

Los resultados de este ensayo muestran el grado de inhibición de la actividad de ERK, que es una medida directa de la inhibición de la actividad de ERK. Los resultados de este ensayo se dan en la Tabla A en la columna "ERK1 Omnia WT ATP KM IC₅₀ (nM)".

Ensayo MSD de pRSK

El siguiente protocolo describe un ensayo para medir la actividad de la quinasa de ERK1/2 para fosforilar un sustrato, p90RSK, en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo. Este experimento se llevó a cabo usando una placa Mesoscale Discovery. El día antes del ensayo, células HT29 se dividieron y se cultivaron en placas a 50.000 células/pocillo en medio de crecimiento completo. Después de permitir que las células se adhieran, el medio se eliminó y se reemplazó con medio que contenía FBS al 0,1% y se incubaron durante la noche. Las placas MSD blanco (Mesoscale Discovery, nº Cat. L15XA3) se recubrieron con 25 µl/pocillo de anticuerpo de captura RSK (BD Biosciences, nº Cat. 610226) y se incubaron a 4°C durante la noche, después se bloquearon con 150 µl de solución de BSA al 3%. Al día siguiente, se retiró el medio de la placa de cultivo celular y se reemplazó con 100 µl de medio que contenían un compuesto de ensayo y se incubaron durante 120 minutos a 37°C. El medio se retiró y se reemplazó con 55 µl por pocillo de tampón de lisis con inhibidores de proteasa (Roche Biosciences, nº Cat. 11836170001) e inhibidores de fosfatasa (Sigma-Aldrich, nº Cat. P-0044 y P-5726), seguido de incubación a 4°C durante 30 minutos. Se transfirieron 50 µl de lisado a una placa MSD bloqueada, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación constante. La placa se lavó 3 veces con tampón de lavado de MSD (Mesoscale Discovery, nº Cat. R617TX), y se añadieron 25 µl/pocillo de anticuerpo de detección de fosfo-RSK (pRSK) (Cell Signaling Technology, nº Cat. 9335) con anticuerpo de detección SulfoTag (Mesoscale Discovery, nº Cat. R32AB-1) diluido en BSA al 1% en tampón de lavado de MSD. Esta mezcla se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación constante. La placa se lavó 3 veces y se añadieron 150 µl de 1X tampón de lectura de MSD, seguido de detección de señal en un lector de placa MSD. El análisis de ajuste de curva se realizó con pendiente variable en el software GraphPad para generar EC₅₀ basado en el control de DMSO (sin tratamiento) que es señal 100% de pRSK y máxima inhibición con un compuesto de referencia proporcionado por el fabricante como un control positivo. Los resultados de este ensayo, que muestran la CE₅₀ (es decir, la concentración a la que un compuesto de ensayo inhibe la fosforilación de RSK en 50%) se dan en la Tabla A en la columna "ERK1/ERK2 PRSK MSD HT29 EC₅₀ (nM)".

Medición de la ocupación de Erk con sonda covalente biotinilada

Este experimento medía la ocupación del objetivo ERK1/ERK2 por compuestos de acuerdo con la invención. Este experimento se realizó usando el kit de ensayo de Mesoscale Discovery (nº Cat. N45107B). Un día antes del ensayo,

ES 2 805 359 T3

las células se dividieron y se añadieron 50.000 células por pocillo a una placa de 96 pocillos de fondo plano en 200 µl de medio de crecimiento. Al día siguiente, se descartó el medio, se añadieron 100 µl de compuesto de ensayo que contenía medio, y la placa se incubó a 37°C durante 120 minutos. La placa se aclaró una vez con PBS y se añadieron 50 µl de tampón de lisis con compuesto de ensayo. La placa se incubó a 4°C durante 30 min, y se transfirieron 30 µl de lisado a una placa para capturar Erk total y fósforo-Erk. La sonda biotinilada **I-299** se diluyó en tampón de lisis y se añadió a cada pocillo a una concentración final de 0,2 µM. La placa se incubó durante 2 horas con agitación constante a temperatura ambiente. La placa se lavó 3 veces con tampón de lavado MSD. Para detectar la unión de la sonda biotinilada, se añadió estreptavidina marcada (Mesoscale Discovery, nº cat. R32AD-1) a 1 µg/ml, 25 µl/pocillo, seguido de una incubación de 60 minutos con agitación. La placa se lavó 3 veces, se añadieron 150 µl de tampón de lectura MSD (Mesoscale Discovery, Cat. R61TX) y la placa se leyó en un lector de placas fabricado por MSD. El porcentaje de ocupación por el compuesto de ensayo en Erk se calculó comparando las lecturas de quimioluminiscencia de las células tratadas en comparación con las lecturas de quimioluminiscencia de los controles no tratados (que se definen como 100% de unión de sonda o 0% de ocupación del compuesto de ensayo). La cantidad de señal de sonda covalente dividida entre la cantidad de señal de ERK para muestras sin tratamiento con compuesto de ensayo representa la señal de sonda máxima (MPS). En las muestras tratadas con el compuesto de ensayo antes de la sonda covalente, la proporción de la señal de sonda a la señal de ERK (la señal de la sonda de ensayo, TPS) se redujo por el grado de ocupación objetivo por el compuesto de ensayo que bloquea la unión de la sonda covalente. La diferencia entre el MPS y el TPS, dividido entre el MPS dio la ocupación objetivo por el compuesto de ensayo. Esta relación se expresó como un porcentaje de ocupación. Los resultados de este ensayo se proporcionan en la Tabla A a continuación en la columna "EC₅₀ ocupación (nM) HT-29".

Medición de la duración de la acción de los compuestos de ensayo

Este ejemplo muestra la actividad prolongada de compuestos según la invención. Un día antes del ensayo, las células se dividieron y se añadieron 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo plano en 200 µl de medio de crecimiento. Al día siguiente, se descartó el medio, se añadieron 100 µl de medio que contenía los compuestos de ensayo, y la placa se incubó a 37°C durante 120 minutos. El medio se desechó y las células se aclararon 3 veces con PBS seguido de la adición de 200 µl de medio de cultivo reciente. La placa se devolvió a una incubadora a 37°C, y se prepararon lisados celulares separados usando tampón de lisis de MSD después de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 18 o 24 horas. Posteriormente, se midió pRSK como se ha descrito antes en la sección titulada Ensayo MSD de pRSK. Los datos se presentan en la Tabla A en la columna titulada "inhibición de p-RSK a las 6 h (%)".

Medición de la inhibición de la proliferación de células de cáncer (HT-29/adenocarcinoma colorrectal)

El siguiente protocolo usaba una línea celular HT-29, cuya línea celular es modelo para el adenocarcinoma colorrectal. Las células HT-29 se dividieron y se añadieron 3000 células en 100 µl de medio de crecimiento por pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano. Se preparó una solución de compuesto de ensayo de dos veces en RPM1640 exento de suero, partiendo de 5.000 nM. Después, se hicieron diluciones seriadas de 3 veces a través de la placa desde el pocillo 1 al pocillo 11. El pocillo 12, el último pocillo en una fila en la placa, se dejó como control sin tratar. Después se transfirieron 100 µl de soluciones de compuestos a los pocillos, de modo que el volumen total de medio era de 200 µl por pocillo. Las placas se devolvieron a una incubadora a 37°C y las células se cultivaron durante 72 horas. Para medir la proliferación celular después de 72 horas, se descartó el medio de las placas, se añadieron 50 µl/pocillo de medio de nueva aportación y se añadieron 50 µl de solución CellTiterGlo (Promega nº Cat G7573). La placa se cubrió con una tapa oscura y se incubó durante 10 minutos. Se aplicó una cinta de sellado blanca al fondo de la placa, y la placa se leyó en un lector de placas de luminiscencia. Con el fin de calcular GI₅₀ (la proliferación de HT29 se inhibió en 50%) se estableció una curva de referencia para medir lecturas de luminiscencia a ciertas densidades celulares por el siguiente método. Se usó una dilución seriada de 2 veces para generar 8 densidades celulares de 50.000-390 células por pocillo en 50 µl de medio. Se añadieron 50 µl de CellTiterGlo por pocillo, y la placa se leyó en un lector de placa de luminiscencia después de 10 min. La lectura se representó gráficamente frente al número de células para generar una curva de referencia y la ecuación de ajuste de la curva. Las lecturas de luminiscencia de la muestra tratada con compuesto se convirtieron en números de células usando la ecuación de ajuste de curva. Después se calculó el porcentaje de inhibición, usando el control no tratado como 100% de crecimiento. Después se calculó GI₅₀ por GraphPad Prism. Por consiguiente, este ensayo proporciona la dosis a la que se lograba 50% de inhibición del crecimiento celular y estos datos se muestran en la Tabla A, en la columna titulada "HT-29 GI₅₀ (nM)".

Medición de la inhibición de la proliferación de células de cáncer (HCT116/carcinoma colorrectal)

El siguiente protocolo usaba una línea celular HCT116, cuya línea celular es un modelo para el carcinoma colorrectal. Las células HCT116 se dividieron y se añadieron 3000 células en 100 µl de medio de crecimiento por pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano. Se preparó una solución de compuesto de ensayo de dos veces en RPM1640 exento de suero, partiendo de 5.000 nM. Después, se hicieron diluciones seriadas de 3 veces a través de la placa desde el pocillo 1 al pocillo 11. El pocillo 12, el último pocillo en una fila en la placa, se dejó como control sin tratar. Después se transfirieron 100 µl de soluciones de compuestos a los pocillos, de modo que el volumen total de medio era de 200 µl por pocillo. Las placas se devolvieron a una incubadora a 37°C y las células se cultivaron durante 72 horas. Para medir la proliferación celular después de 72 horas, se descartó el medio de las placas, se añadieron 50 µl/pocillo de medio de nueva aportación y se añadieron 50 µl de solución CellTiterGlo (Promega nº Cat. G7573). La

ES 2 805 359 T3

placa se cubrió con una tapa oscura y se incubó durante 10 min. Se aplicó una cinta de sellado blanca al fondo de la placa, y la placa se leyó en un lector de placas de luminiscencia. Con el fin de calcular GI_{50} (la concentración a la cual se inhibe 50% del crecimiento) se estableció una curva de referencia para medir lecturas de luminiscencia a densidades celulares específicas por el siguiente método: se usó una dilución seriada de 2 veces para generar 8 densidades celulares de 50.000-390 células por pocillo en 50 μ l de medio. Se añadieron 50 μ l de CellTiterGlo por pocillo, y la placa se leyó en un lector de placa de luminiscencia después de 10 min. La lectura se representó gráficamente frente al número de células para generar una curva de referencia y la ecuación del ajuste de la curva. Las lecturas de luminiscencia de la muestra tratada con el compuesto se convirtieron en números de células usando la ecuación de ajuste de curva. Después se calculó el porcentaje de inhibición, usando el control no tratado como 100% de crecimiento. Después se calculó GI_{50} por GraphPad Prism. Por consiguiente, este ensayo proporciona la dosis a la que se lograba 50% de inhibición del crecimiento celular y estos datos se muestran en la Tabla A, en la columna titulada "HCT116 GI_{50} (nM)".

Medición de la inhibición de la proliferación de células de cáncer (A375/melanoma maligno)

El siguiente protocolo usaba una línea celular A375, cuya línea celular es un modelo para el melanoma maligno. Las células A375 se dividieron y se añadieron 3000 células en 100 μ l de medio de crecimiento por pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano. Se preparó una solución de compuesto de ensayo de dos veces en DMEM exento de suero, partiendo de 5.000 nM. Después, se hicieron diluciones seriadas de 3 veces a través de la placa desde el pocillo 1 al pocillo 11. El pocillo 12, el último pocillo en una fila en la placa, se dejó como control sin tratar. Después se transfirieron 100 μ l de soluciones de compuestos a los pocillos, de modo que el volumen total de medio era de 200 μ l por pocillo. Las placas se devolvieron a una incubadora a 37°C y las células se cultivaron durante 72 horas. Para medir la proliferación celular después de 72 horas, se descartó el medio de las placas, se añadieron 50 μ l/pocillo de medio de nueva aportación y se añadieron 50 μ l de solución CellTiterGlo (Promega n° Cat. G7573). La placa se cubrió con una tapa oscura y se incubó durante 10 min. Se aplicó una cinta de sellado blanca al fondo de la placa, y la placa se leyó en un lector de placas de luminiscencia. Con el fin de calcular GI_{50} (la concentración a la cual se inhibe 50% del crecimiento) se estableció una curva de referencia para medir lecturas de luminiscencia a densidades celulares específicas por el siguiente método: se usó una dilución seriada de 2 veces para generar 8 densidades celulares de 50.000-390 células por pocillo en 50 μ l de medio. Se añadieron 50 μ l de CellTiterGlo por pocillo, y la placa se leyó en un lector de placa de luminiscencia después de 10 min. La lectura se representó gráficamente frente al número de células para generar una curva de referencia y la ecuación de ajuste de la curva. Las lecturas de luminiscencia de la muestra tratada con el compuesto se convirtieron en números de células usando la ecuación de ajuste de curva. Después se calculó el porcentaje de inhibición, usando el control no tratado como 100% de crecimiento. Después se calculó GI_{50} por GraphPad Prism. Por consiguiente, este ensayo proporciona la dosis a la que se lograba 50% de inhibición del crecimiento celular y estos datos se muestran en la Tabla A, en la columna titulada "A375 GI_{50} (nM)".

Ejemplo 416

35 Detección de RSK total y de fosfo-RSK por ELISA MSD (A375)

El siguiente protocolo describe un ensayo para medir la actividad de la quinasa de ERK1/2 para fosforilar un sustrato, p90RSK, en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo.

Tratamiento celular

40 Se cultivaron células A375 en DMEM/FBS al 10%. Veinticuatro horas antes del ensayo, se cultivaron en placa 50.000 células por pocillo en una placa de fondo plano de 96 pocillos. Una vez unidas las células a la placa, el medio se reemplazó con 100 μ l de DMEM/FBS al 0,1%. Las células se cultivaron durante la noche en una incubadora a 37°C.

Dilución de compuestos

45 Se prepararon soluciones madre de compuestos 10 mM en DMSO. Después se prepararon diluciones 1000x en DMSO. Después se transfirió 1 μ l de solución de DMSO a 1 ml de DMEM/FBS al 0,1% en una placa de pocillos profundos. Se descartó el medio de la placa celular, seguido de la adición de 100 μ l del medio que contenía el compuesto. La preparación se incubó a 37°C durante 2 h.

Los lisados celulares se prepararon como se describe a continuación.

Ensayo MSD de pRSK o RSK total

Día 1

50 Placas MSD: placas MSD de blanco se recubrieron con 30 μ l de anticuerpo de captura (BD 610226) en una concentración final de 1 μ g/ml en PBS. Tanto los ensayos MSD de pRSK como de RSK totales usaban el mismo anticuerpo de captura en la misma concentración. La concentración de solución madre de anticuerpo era de 250 μ g/ml. Una vez añadida la solución de anticuerpo a la placa MSD, se golpearon los lados para asegurarse de que se recubría completamente (inspección visual). Después se cubrió y se puso a 4°C durante la noche en una superficie nivelada.

ES 2 805 359 T3

Día 2

Bloqueo de placa MSD: el anticuerpo de recubrimiento se eliminó y la placa se lavó en un lavador de placas en tampón de lavado MSD. Se extrajo golpeando la última cantidad de solución de lavado y se añadieron 150 µl/pocillo de BSA al 3% en tampón de lavado MSD. La preparación se puso en un agitador a temperatura ambiente durante al menos una hora.

5

Adición de muestras: Se separó el medio de las células tratadas con compuesto y se reemplazó con 55 µl/pocillo de tampón de lisis celular MSD que contenía inhibidores de proteasa y fosfatasa I y II. La preparación se incubó en un agitador en una sala fría durante 30-45 min. La placa de MSD bloqueada se lavó en un lavador de placas, extrayendo golpeando la última cantidad de solución de lavado, seguido de la adición de 50 µl (de los 55 µl) de lisado celular en una transferencia de pocillo a pocillo. La preparación se cubrió y se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el lisado, se lavó en un lavador de placas 3 veces, y se extrajo golpeando la última cantidad de tampón de lavado y se reemplazó con 25 µl/pocillo de anticuerpo de detección (descrito a continuación).

10

Anticuerpo de detección:

Para la detección de pRSK, se preparó una solución madre de anticuerpo para pRSK de 21 µg/ml de la siguiente manera: 1 µg/ml de anticuerpo para pRSK Ser380 (Cell Signaling Technology, nº Cat. 9335) + 1:750 anti-conejo SulfoTag (Mesoscale Discovery, nº Cat. R32AB-1) en BSA al 1% en tampón de lavado MSD.

15

Para la detección de RSK total, se preparó una solución madre de anticuerpo para RSK total de 200 µg/ml de la siguiente manera: 1 µg/ml de anticuerpo para RSK (Santa Cruz sc-231G) + 1:750 anti-cabra SulfoTag (de MSD, R32AG-1) en 1% de BSA en tampón de lavado MSD.

20

La placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador, seguido de tres lavados. Se extrajo golpeando la última cantidad del tampón de lavado. Se añadieron 150 µl/pocillo de 1X tampón de lectura MSD y después se analizó la placa. El análisis de ajuste de curva se hizo con pendiente variable en el software Graph Pad para generar EC₅₀ basado en el control de DMSO (sin tratar) que es la señal de PRSK 100% y la inhibición máxima con un compuesto de referencia proporcionado por el fabricante como un control positivo. Los resultados de este ensayo, que muestran EC₅₀ (es decir, la concentración a la que un compuesto de ensayo inhibe la fosforilación de RSK en 50%) se dan en la Tabla A en la columna "ERK1/ERK2 PRSK MSD A375 EC₅₀ (nM)".

25

Ejemplo 417

Detección de RSK total y fosfo-RSK por ELISA MSD (HCT116)

El siguiente protocolo describe un ensayo para medir la actividad de la quinasa de ERK1/2 para fosforilar un sustrato, p90RSK, en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo.

30

Tratamiento celular

Se cultivaron células HCT116 en RPMI/FBS al 10%. Antes del ensayo, se cultivaron en placa 50.000 células por pocillo en una placa de fondo plano de 96 pocillos. Las células se cultivaron durante la noche en una incubadora a 37°C.

Dilución de compuestos

Se prepararon soluciones madre de compuestos 10 mM en DMSO. Después se hicieron diluciones 1000x en DMSO. Después se transfirió 1 µl de solución de DMSO a 1 ml de RPMI/FBS al 10% en una placa de pocillos profundos. Se descartó el medio de la placa celular, y se añadieron 100 µl del medio que contenía el compuesto. La preparación se incubó a 37°C durante 2 h.

35

La preparación de los lisados celulares se describe a continuación.

40

Ensayo MSD de pRSK o RSK total

Día 1

Placas MSD: placas MSD de blanco se recubrieron con 30 µl de anticuerpo de captura (BD 610226) en una concentración final de 1 µg/ml en PBS. Tanto los ensayos MSD de pRSK como RSK totales usaban el mismo anticuerpo de captura en la misma concentración. La concentración de solución madre de anticuerpo era de 250 µg/ml. Una vez añadida la solución de anticuerpo a la placa MSD, se golpearon los lados para asegurarse de que se recubría completamente (inspección visual). Después se cubrió y se puso a 4°C durante la noche en una superficie nivelada.

45

Día 2

Bloqueo de placa MSD: el anticuerpo de recubrimiento se eliminó y la placa se lavó en un lavador de placas en tampón de lavado MSD. Se extrajo golpeando la última cantidad de solución de lavado y se añadieron 150 µl/pocillo de BSA

ES 2 805 359 T3

al 3% (Bloqueador A MSD) en tampón de lavado MSD. La preparación se puso en un agitador a temperatura ambiente durante al menos una hora.

5 Adición de muestras: Se separó el medio de las células tratadas con compuesto y se reemplazó con 55 μ l/pocillo de tampón de lisis celular MSD que contenía inhibidores de proteasa y fosfatasa I y II. La preparación se incubó en un agitador en una sala fría durante 30-45 min. La placa de MSD bloqueada se lavó en un lavador de placas, y se extrajo golpeando la última cantidad de solución de lavado. Después se añadieron 50 μ l (de los 55 μ l) de lisado celular en una transferencia de pocillo a pocillo. La preparación se cubrió y se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se retiró el lisado y se lavó en un lavador de placas 3 veces. Se extrajo golpeando la última cantidad de tampón de lavado y se reemplazó con 25 μ l/pocillo de anticuerpo de detección (descrito a continuación).

10 Anticuerpo de detección:

Para la detección de pRSK, se preparó una solución madre de anticuerpo para pRSK de 21 μ g/ml de la siguiente manera: 1 μ g/ml de anticuerpo para pRSK Ser380 (Cell Signaling Technology, nº Cat. 9335) + 1:750 anti-conejo SulfoTag (de MSD, nº Cat. R32AB-1) en BSA al 1% en tampón de lavado MSD.

15 Para la detección de RSK total, se preparó una solución madre de anticuerpo para RSK total de 200 μ g/ml de la siguiente manera: 1 μ g/ml de anticuerpo para RSK (Santa Cruz sc-231G) + 1:750 anti-cabra SulfoTag (de MSD, R32AG-1) en 1% de BSA en tampón de lavado MSD.

20 La placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador, seguido de tres lavados. Se extrajo golpeando la última cantidad del tampón de lavado. Después, se añadieron 150 μ l/pocillo de 1X tampón de lectura MSD y después se analizó la placa mediante el lector MSD. El análisis de ajuste de curva se hizo con pendiente variable en el software Graph Pad para generar EC_{50} basado en el control de DMSO (sin tratar) que era la señal de pRSK 100% y la inhibición máxima con un compuesto de referencia proporcionado por el fabricante como un control positivo. Los resultados de este ensayo, que muestran EC_{50} (es decir, la concentración a la que un compuesto de ensayo inhibe la fosforilación de RSK en 50%) se dan en la Tabla A en la columna "ERK1/ERK2 PRSK MSD HCT116 EC_{50} (nM)".

25 Ejemplo 418

30 La tabla A muestra datos para compuestos seleccionados en diferentes ensayos. Los números de compuestos en la tabla A corresponden a los números de compuestos en la tabla 3 anterior. Los compuestos que tienen una actividad indicada como "A" proporcionaron una $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50} \leq 100$ nM; los compuestos que tienen una actividad indicada como "B" proporcionaron una $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ de 101-500 nM; los compuestos que tienen una actividad indicada como "C" proporcionaron una $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ de 501-999 nM; los compuestos que tienen una actividad indicada como "D" proporcionaron una $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ de ≥ 1000 nM.

Los compuestos que tienen una actividad indicada como "E" proporcionaron una modificación de masa de $\geq 70\%$; los compuestos que tienen una actividad indicada como "F" proporcionaron una modificación de masa de 31 - 69%; los compuestos que tienen una actividad indicada como "G" proporcionaron una modificación de masa de $\leq 30\%$.

35 En relación con la inhibición de p-RSK a las 6 horas, los compuestos que tienen una actividad indicada como "E" proporcionaron un porcentaje de inhibición de p-RSK de $\geq 70\%$; los compuestos que tienen una actividad indicada como "F" proporcionaron un porcentaje de inhibición de p-RSK de 31 - 69%; los compuestos que tienen una actividad indicada como "G" proporcionaron un porcentaje de inhibición de p-RSK de $\leq 30\%$.

Tabla A.

Los datos de compuestos que no son como se definen en las reivindicaciones se proporcionan como ejemplos de referencia.

Comp. n°	ERK1 Omnia WT ATP KM IC ₅₀ (nM)	ERK1/ERK2 PRSK MSD HT29 EC ₅₀ (nM)	ERK1 Mod. masa (%)	HT-29 GI ₅₀ (nM)	HT-29 Ocupación EC ₅₀ (nM)	p-RSK Inhibición a 6 h (%)	ERK1/ERK2 PRSK A375 EC ₅₀ (nM)	ERK1/ERK2 PRSK HCT116 EC ₅₀ (nM)	A375 GI ₅₀ (nM)	HCT116 GI ₅₀ (nM)
I-1	B	B	G							
I-2	A	A	E	B	A					
I-3	B		E							
I-4	B		F							
I-5	A	B	E	B						
I-6	D	D	E							
I-7	A	C	E	C						
I-8	B	A	E	C						
I-9	A	A	E	B						
I-10	A	A	E	A					A	A
I-11	B	B	E	B						
I-12	B	B	E	B						
I-13	A	B	E	B						
I-14	B	D	E							
I-15	A	A	E	A		E	A		A	A
I-16	B	C	E							
I-17	A	B	F							
I-18	A	B	E	B					B	
I-19	A	A	E	A					A	A
I-20	A	A	E	A					A	A
I-21	B	D	G							
I-22	B	D	G	C					B	
I-23	A	B	E	A					B	
I-24	D	D	G							
I-25	D	D	G							
I-26	D		G							
I-27		C	F							
I-28										
I-29	D	D	G							
I-30	B	D	G							
I-31	C	D	G							
I-32	B	D	F							
I-33	D	D	F							
I-34	B	D	F							
I-35	B	D	G							
I-36	A	C	E							
I-37	A	A	E	A					A	
I-38	A	D	E	C					B	
I-39	B	C	E							
I-40	A	D	F							

I-41	A	B	E	A						A	A	
I-42	A	B	E	D						D	D	
I-43	A	B	E	A						A	A	
I-44	D	D	G	D								
I-45	D	D	G	C						C	C	
I-46	A	C	G	B						A	A	
I-47	A	B	G	D						D	D	
I-48	A	D	E									
I-49	C		E									
I-50	B		E									
I-51	B		E									
I-52	B		E	B						B	D	
I-53	A	D	G									
I-54	A	D	G									
I-55	A	B	E	A						A	B	
I-56	B	B	F	B						B	B	
I-57	B	B	F	B						B	B	
I-58	B	B	E	B						B	B	
I-59	C	D	E	B						B	C	
I-60	C	D	E	B						D	C	
I-61	D	D	E									
I-62	D	D	F									
I-63	B	D	E						B			
I-64	A	A	E	A						A	A	
I-65			E									
I-66	C		E									
I-67	B	C	E									
I-68	A	A	E	A						A	A	
I-69	A	B	E	A						A	A	
I-70	A	A	E	A						A	A	
I-71	A	A	E	B								
I-72	B		E	D								
I-73	B	B	E	B								
I-74	B	C	E	B								
I-75	B	D	E									
I-76	A	C	E	A						B	B	
I-77	A	B	E	A						B	B	
I-78	C		E									

I-79	B	A	A	E	E	A								A	
I-80	B	B	A	E	E	A								B	
I-81	B	B	A	E	E	A								A	
I-82	C	D		E											
I-83	B	B		E											
I-84	B	A	B	E	B									B	C
I-85	A	A	A	E	A					A				A	B
I-86	A	A	A	E	E									A	A
I-87	B	D		G											
I-88	A	B	A	E		A		B						A	A
I-89	B	B	A	F	F	A		B						A	A
I-90	A	A	B	E	B			A			B			B	C
I-91	A	B	A	E	A			A			A			A	A
I-92	A	A	A	E	A			A			A			A	A
I-93	B	A	A	E	A			A			A			A	A
I-94	B	A	A	F	A			B			B			A	A
I-95	A	A	A	E	A			A			A			A	A
I-96	B	A	A	E	A			B			A			B	A
I-97	C	C		G											
I-98	B	D		G											
I-99	C	D		G											
I-100	B	C	D	F	D										
I-101	B	B		E											
I-102	A	A	A	E	B				A						
I-103	A	B	B	E	A										
I-104	C	C	C	E	C										
I-105	C	D	C	F	C										
I-106	D	D		F											
I-107	B	B		E											
I-108	A	A	A	E	A									B	
I-109	C	D		E											
I-110	B	B	B	E	E										
I-111	B	B	B	E	E										
I-112	A	A	A	E	E	B									
I-113	D	D	D	F											
I-114	D	D		F											
I-115	A	A	A	E	E	A								A	
I-116	B	B	B	E	E	B									B

I-117	B	B	E	B	E	B
I-118	A	A	E	B	E	B
I-119	A	C	E	B	E	B
I-120	A	A	E	A	E	B
I-121	A	A	E	A	E	B
I-122	A	A	E	B	E	B
I-123	A	A	E	A	E	A
I-124	A	A	E	B	E	A
I-125	A	B	E	B	E	B
I-126	B	C	E	C	E	C
I-127	B	B	E	B	E	B
I-128	B	B	E	B	E	B
I-129	B	B	E	B	E	B
I-130	D	D	G	D	E	D
I-131	A	A	E	A	E	A
I-132	D	D	E	D	E	A
I-133	B	D	E	B	E	A
I-134	A	B	E	A	E	A
I-135	B	D	E	D	E	A
I-136	A	C	E	C	E	A
I-137	A	C	E	C	E	A
I-138	C	D	E	D	E	A
I-139	A	A	E	A	E	A
I-140	A	A	E	A	E	A
I-141	B	C	E	C	E	A
I-142	B	B	E	B	E	A
I-143			E	B	E	A
I-144			F	F	E	A
I-145			F	F	E	A
I-146			E	E	E	A
I-147			E	E	E	A
I-148			E	E	E	A
I-149	B	B	E	B	E	A
I-150	D	D	E	D	E	A
I-151	D	D	F	D	E	A
I-152	C	C	E	C	E	A
I-153	D	D	F	F	E	A
I-154	D	D	G	G	E	A

I-231	B	B	E	A							A		
I-232	B	B	E	A							B		
I-233	B	B	E	B							B		
I-234	B	B	F	B							B		
I-235	B	A	E	A							A		
I-236	B	B	E	B							A		
I-237	A	B	E	A							A		C
I-238	B	A	E	B							B		D
I-239	B		E	B							B		C
I-240	A	A	E	A			E				A		B
I-241	A	A	E	A			E				B		B
I-242	A	A	E	A			E	A			A	D	B
I-243	D	D	G										
I-244	D	B	E										
I-245	B	A	F	B							B		B
I-246	B	A	E	A							A		B
I-247	D	B	F										
I-248	A	B	E	C							C		D
I-249			F										
I-250			G										
I-251			G										
I-252			F										
I-253			F										
I-254			E										
I-255	D		F	D									
I-256	D		G	D									
I-257	D		G										
I-258	A		E	D									
I-259	D		F										
I-260	D		G										
I-261	D		G										
I-262	D		F										
I-263	B	D	E	D									
I-264	D		F										
I-265	D		F										
I-266	B		E	D									
I-267	B	D	E	D									
I-268	D		G										

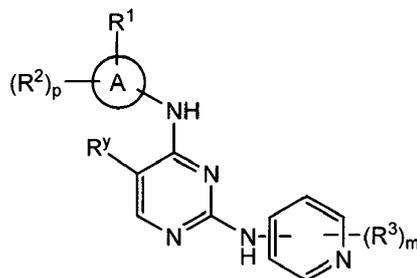
I-345	B	D	E	E	B												D	B	B	C	
I-346	C	B	E	E	B													B	B	A	C
I-347	A	A	E	E	B													B	B	A	C
I-348	D	B	G	G	B													C	C	C	
I-349	B	B	E	E	B													B	B	B	D
I-350	C	D	F	F	B													D	D		
I-351	B	B	F	F	B													C	C		
I-352	D	D	G	G	B													D	D		
I-353	D	D	G	G	B													D	D		
I-354	B	B	E	E	B													B	B	C	C
I-355	B	B	E	E	C													B	B	D	D
I-356	C	B	E	E	C													C	C	D	D
I-357	B	B	E	E	A													B	B	C	C
I-358	B	B	E	E	B													C	C		
I-359	B	B	E	E	C													B	B	D	D
I-360	D	B	E	E	D													B	B	D	D
I-361	A	A	E	E	B													B	B	C	C
I-362	D	C	E	E	B													C	C		
I-363	D	D	E	E	B													D	D		
I-364	A	A	E	E	B													A	A	B	B
I-365	D	D	E	E	B													D	D		
I-366	D	D	E	E	B													D	D		
I-367	B	B	E	E	B													B	B		
I-368	B	C	E	E	B													B	B		
I-369	D	D	F	F	B													D	D		
I-370	B	C	E	E	B													C	C		
I-371	B	B	F	F	B													D	D		
I-372	C	A	F	F	B													B	B		
I-373	D	B	F	F	B													C	C		
I-374	A	A	E	E	B													A	A		
I-375	D	D	E	E	B													A	A	B	B
I-376	B	A	E	E	B													B	B	C	C
I-377	A	A	E	E	A													A	A	D	D
I-378	C	B	E	E	A													C	C		
I-379	B	A	E	E	B													A	A	B	B
I-380	D	C	E	E	B													D	D		
I-381	A	A	E	E	B													A	A	B	B
I-382	B	B	E	E	B													D	D	C	C

I-383	B	A	E	A						D	B	A	B
I-384	A	A	E	A						A	A	A	B
I-385	A	A	E	A						A	A	A	
I-386	C	C	E	C						D	C	C	
I-387	B	B	E	B						B	B	A	
I-388	B	A	E	A						A	A	A	
I-389	A	A	E	A						A	A	A	B
I-390	A	A	E	A						A	A	A	B
I-391	B	B	E	B						D	B	B	
I-392	B	C	E	C						D	D	D	
I-393	C	C	E	C						D	C	C	
I-394	B	C	E	C						D	C	C	
I-395	D	D	E	D						D	D	D	
I-396	A	B	E	B						B	B	B	
I-397	D	C	F	C						C	D	D	
I-398	A	A	E	A						A	A	A	B
I-399	B	C	E	C						C	B	B	
I-400	A	A	E	B						A	A	B	C
I-401	B	B	E	B						B	B	B	
I-402		C	E	C						C	B	B	
I-403		A	E	A						B	B	B	
I-404		B		B						B	B	B	
I-405		A		A						B	A	A	
I-406		B		B						B	B	B	
I-407	B	A		A						B	B	B	
I-408	B	B		B						B	B	C	
I-409	A	C		C						D	C	C	
I-410	A	B		B						B	B	B	
I-411	D	D		D						D	D	D	
I-412	A	D		D						A	B	B	
I-413	A	A		A						A	A	A	
I-414	A	A		A						A	A	A	
I-415	A	C		C						C	C	B	
I-416	A	B		B						B	B	B	
I-417	D	D		D						D	D	D	
I-418	B	C		C						C	C	B	
I-419	D	D		D						D	D	D	
I-420	D	D		D						D	D	D	

I-421																				
I-422	A	B															B			
I-423	A	B															A			
I-424	D	D															D			
I-425	B	B															B			
I-426	C	A															C			
I-427	B	B															B			
I-428	D																C			
I-429	D																B			
I-430	C																C			
I-431	C	B													E		C			

REIVINDICACIONES

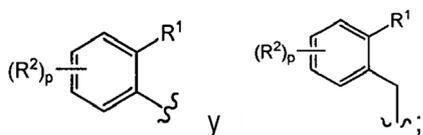
1. Un compuesto de fórmula VIII:



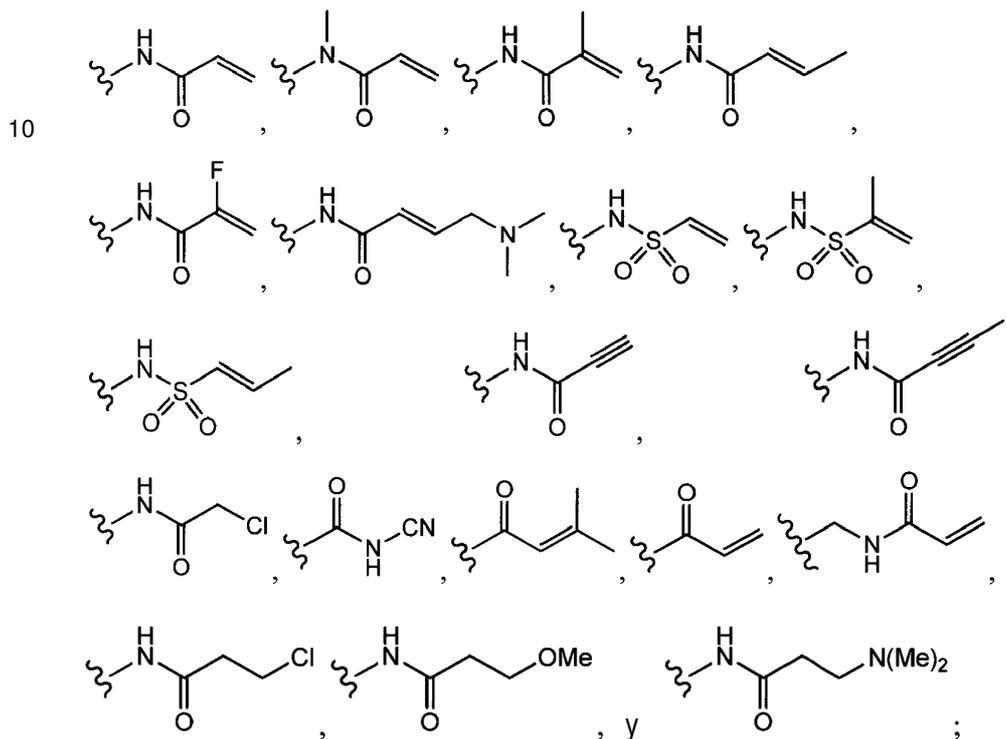
VIII

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

el anillo A se selecciona de



R¹ es un grupo funcional de sitio activo, en donde R¹ está unido a un átomo adyacente a donde está unido NH, en donde R¹ se selecciona de:



en donde, además:

cada R² es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno o -OR;

cada R³ se selecciona independientemente de -R, -Cy, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂NR, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)-OR -C(O)C(O)R, -P(O)(R)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

ES 2 805 359 T3

5 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo de heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

10 Cy es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

15 R^y es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, halógeno, halogenoalquilo, -CN, -C(O)R', -C(O)N(R')₂, -C(=N-R'')R' o -N(R'')₂;

cada R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R'' es hidrógeno o -OR;

m y p son cada uno independientemente 0-4;

20 sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; -(CH₂)₀₋₄R^o; -(CH₂)₀₋₄OR^o; -O(CH₂)₀₋₄R^o, -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂; -(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄Ph, que puede estar sustituido con R^o; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph que puede estar sustituido con R^o; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R^o; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-piridilo que puede estar sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o; -N(R^o)C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂; -N(R^o)C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o; -N(R^o)N(R^o)C(O)R^o; -N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂; -N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)R^o; -C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂; -C(S)NR^o₂; -C(S)SR^o; -SC(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -C(NOR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄SSR^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR^o; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R^o; -S(O)₂NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R^o; -N(R^o)S(O)₂NR^o₂; -N(R^o)S(O)₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(NH)NR^o₂; -P(O)₂R^o; -P(O)R^o₂; -OP(O)R^o₂; -OP(O)(OR^o)₂; -SiR^o₃; -

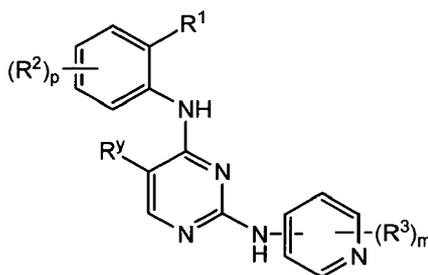
25 (alquilen C₁₋₄ lineal o ramificado)O-N(R^o)₂; o -(alquilen C₁₋₄ lineal o ramificado)C(O)O-N(R^o)₂, en donde cada R^o es independientemente hidrógeno, grupo alifático C₁₋₆, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph; y

30

sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂ o -N(R[†])S(O)₂R[†]; en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, grupo alifático C₁₋₆, -OPh no sustituido o un anillo no sustituido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

35

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula **VIII-a**:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

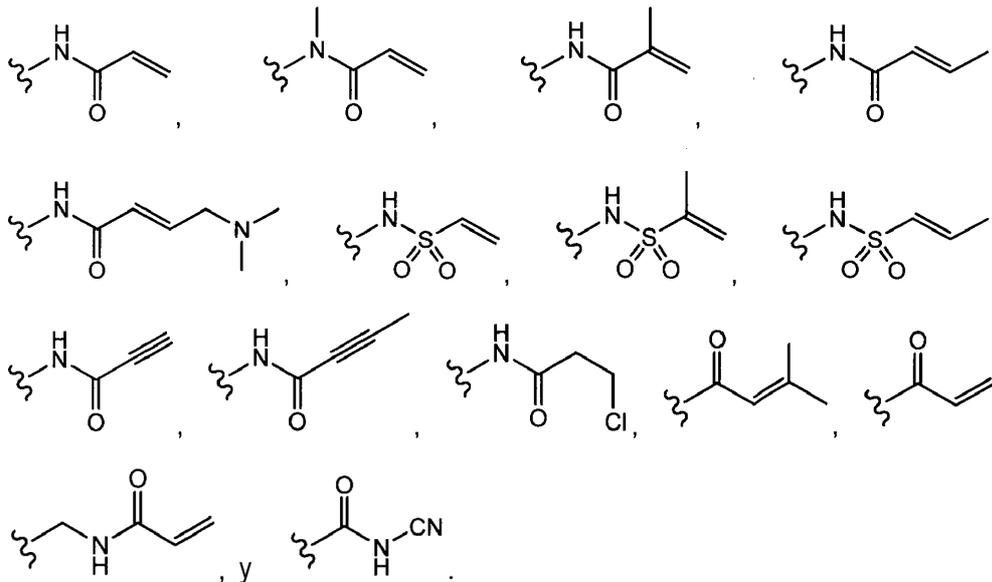
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde:

40 (I) R^y es grupo halogenoalifático, preferiblemente en donde R^y es -CF₃; o

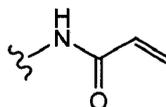
(II) R^y es halógeno, preferiblemente en donde R^y es -Cl.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un R³ es -OMe.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona de:

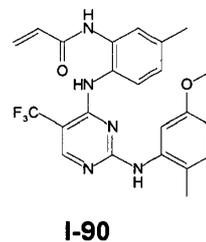
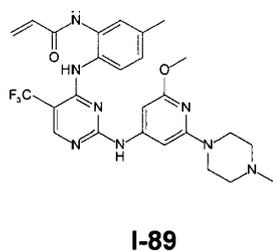
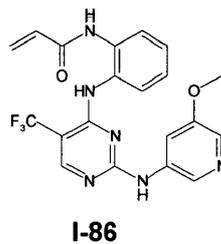
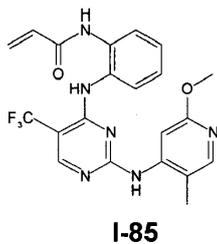
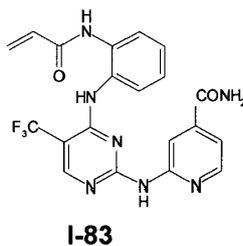


5

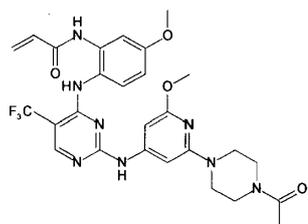


6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es

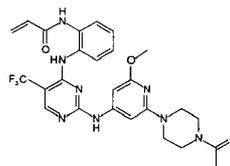
7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



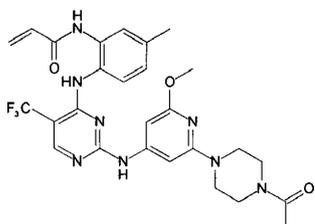
10



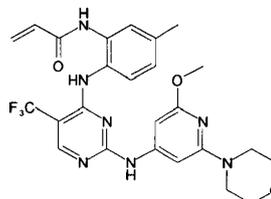
I-91



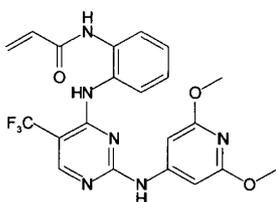
I-92



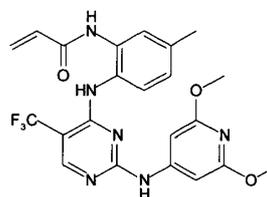
I-93



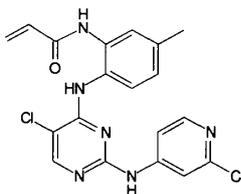
I-94



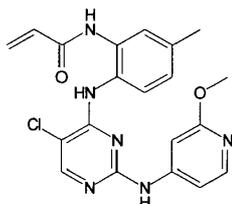
I-95



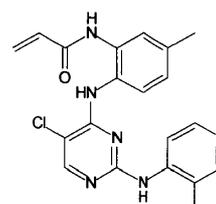
I-96



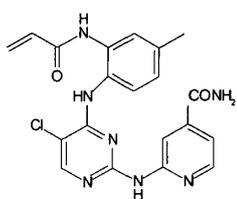
I-230



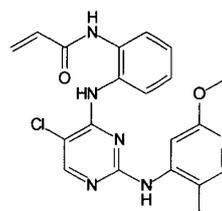
I-235



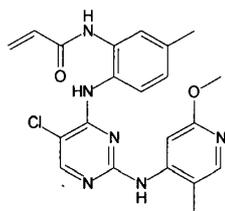
I-236



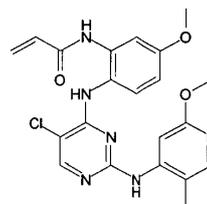
I-238



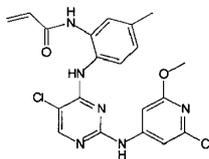
I-240



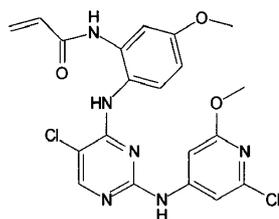
I-241



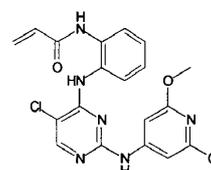
I-242



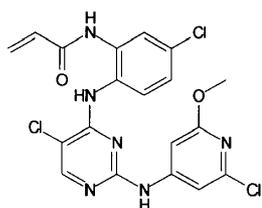
I-244



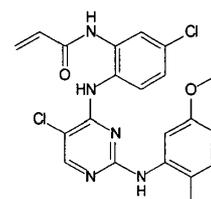
I-245



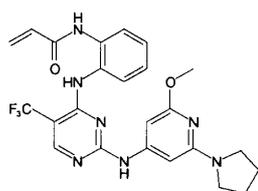
I-246



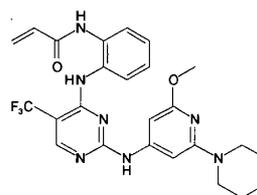
I-247



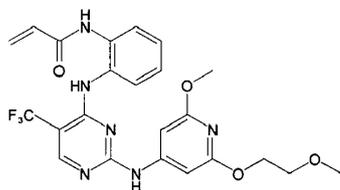
I-248



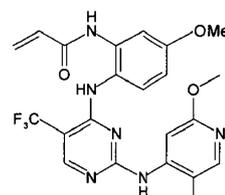
I-281



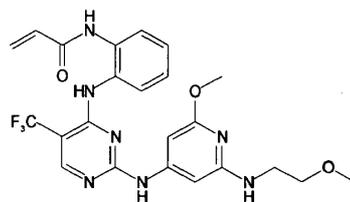
I-282



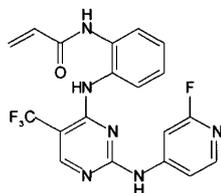
I-283



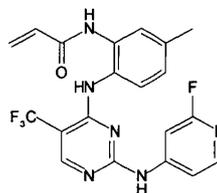
I-284



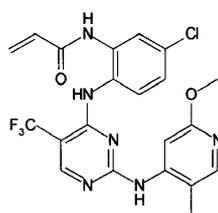
I-286



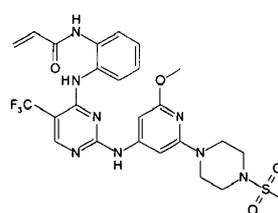
I-287



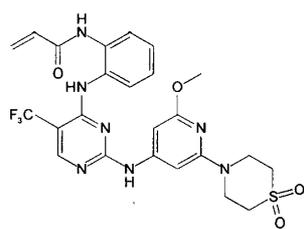
I-288



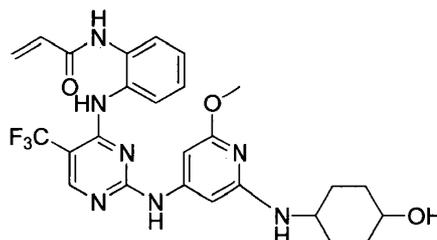
I-289



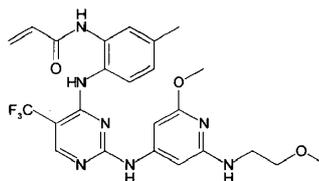
I-290



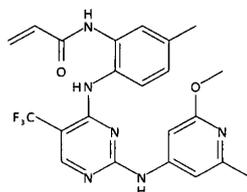
I-291



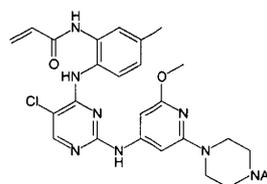
I-292



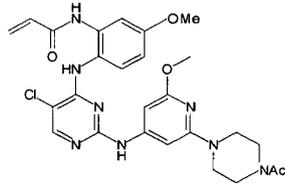
I-294



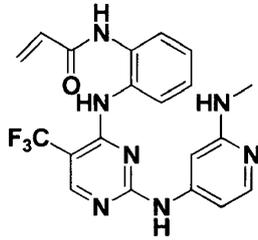
I-295



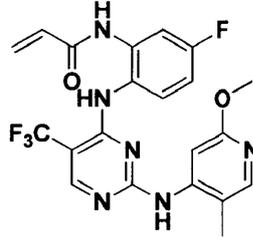
I-296



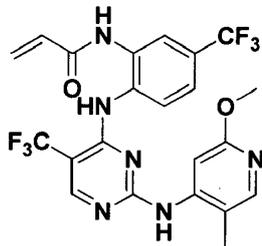
I-297



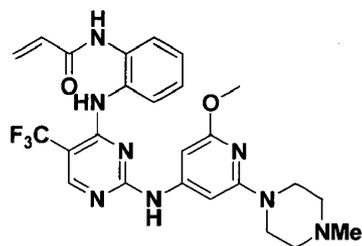
I-321



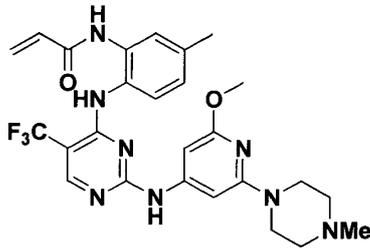
I-322



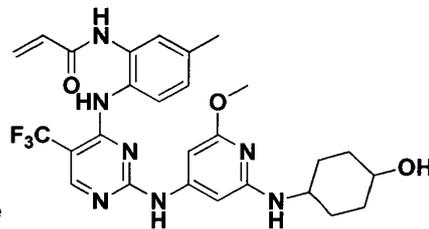
I-323



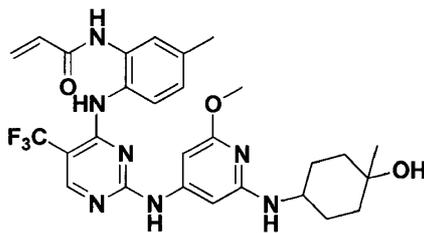
I-324



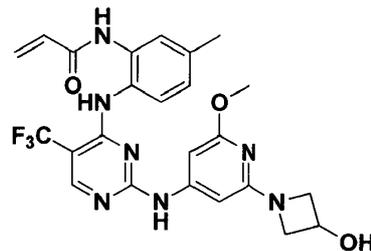
I-325



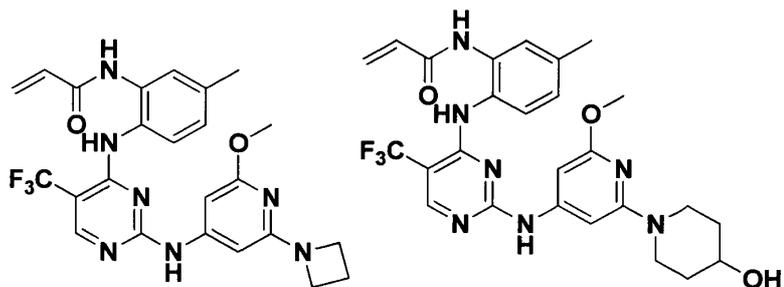
I-326



I-327

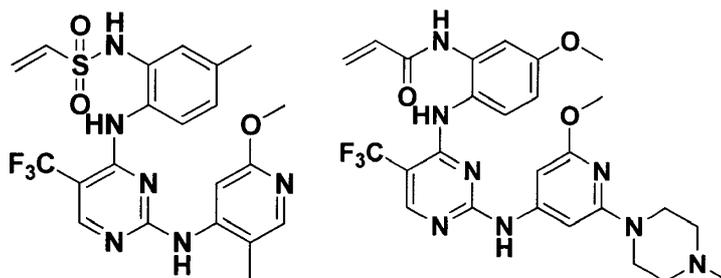


I-328



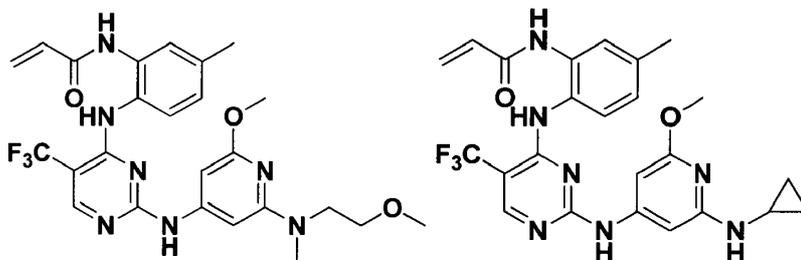
I-329

I-332



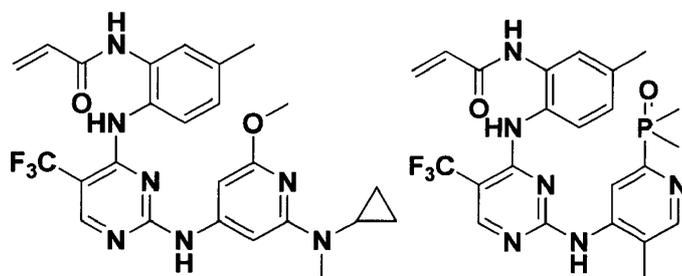
I-333

I-334



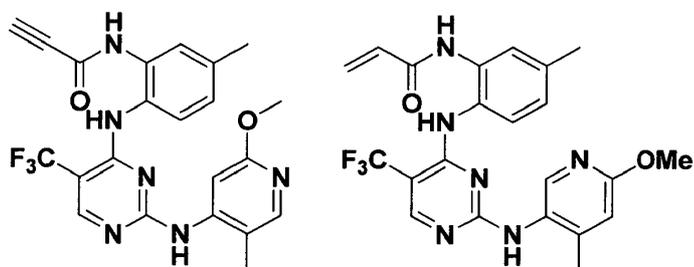
I-336

I-337



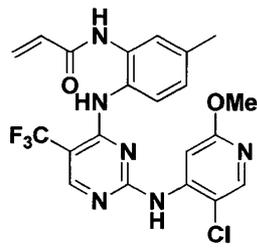
I-342

I-343

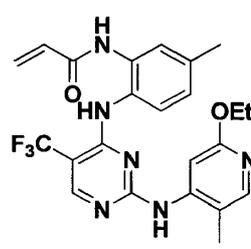


I-345

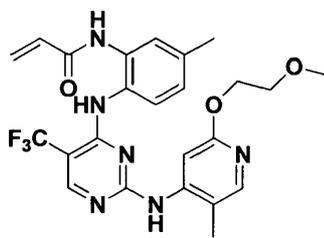
I-350



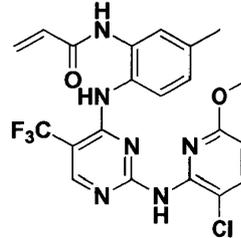
I-351



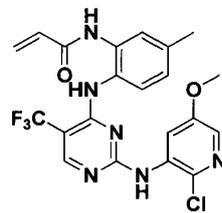
I-358



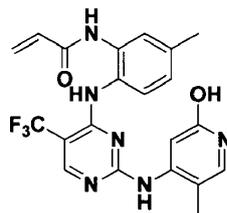
I-359



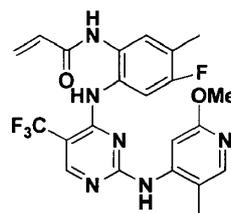
I-360



I-361

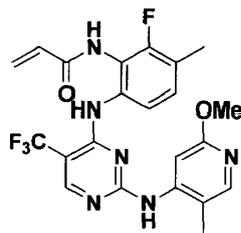


I-365



I-366,

y



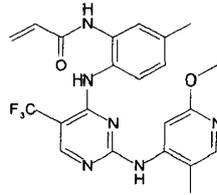
I-367

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula I-90:

ES 2 805 359 T3



I-90

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 a reivindicación 8, y un adyuvante, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 10. Un compuesto según la reivindicación 1 a reivindicación 8 o una composición según la reivindicación 9, para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente que lo necesite, en donde la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer, tumor o trastorno neoplásico; o en donde la enfermedad, trastorno o afección es un carcinoma seleccionado de cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas,
- 10 carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma de ovario, melanoma o cáncer pancreático.

ES 2 805 359 T3

Secuencia de aminoácidos de ERK1

SEQ ID NO. 1

```

    10      20      30      40      50      60
MAAAAAQGGG GGEPRRTEGV GPGVPGEVEM VKGQPFDVGP RYTQLQYIGE GAYGMVSSAY

    70      80      90     100     110     120
DHVRKTRVAI KKISPFHQTF YCQRTLREIQ ILLRFRHENV IGIRDILRAS TLEAMRDVYI

   130     140     150     160     170     180
VQDLMETDLY KLLKSQQLSN DHICYFLYQI LRGLKYIHSV NVLHRDLKPS NLLINTTCDL

   190     200     210     220     230     240
KICDFGLARI ADPEHDHTGF LTEYVATRWY RAPEIMLNSK GYTKSIDIWS VGCILAEMLS

   250     260     270     280     290     300
NRPIFP GKHY LDQLNHILGI LGSPSQEDLN CIINMKARNY LQSLPSKTKV AWAKLFPKSD

   310     320     330     340     350     360
SKALDLLDRM LTFNPNKRIT VEEALAHPYL EQYYDPTDEP VAEFPFTFAM ELDDLPKERL

   370
KELIFQETAR FQPGVLEAP
```

FIGURA 1

ES 2 805 359 T3

Secuencia de aminoácidos de ERK2

SEQ ID NO. 3

```
      10      20      30      40      50      60
MAAAAAAGAG PEMVRGQVFD VGPRYTNSLY IGEGAYGMVC SAYDENVNKVR VAIKKISPFE

      70      80      90     100     110     120
HQTYCQRTLK EIKILLRFRH ENIIIGINDII RAPTIEQMKD VYIVQDLMET DLYKLLKTQH

     130     140     150     160     170     180
LSNDHICYFL YQILRGLKYI HSANVLHRDL KPSNLLNNT CDLKICDFGL ARVADPDHDH

     190     200     210     220     230     240
TGFLTEYVAT RWYRAPEIML NSKGYTKSID IWSVGCILAE MLSNRPIFPG KHYLDQLNHI

     250     260     270     280     290     300
LGILGSPSQE DLNCIINLKA RNYLLSLPHK NKVPWNRLFP NADSKALDLL DKMLTFNPHK

     310     320     330     340     350     360
RIEVEQALAH PYLEQYYDPS DEPIAEAPFK FDMELDDLPK EKLKELIFEE TARFQPGYRS
```

FIGURA 2